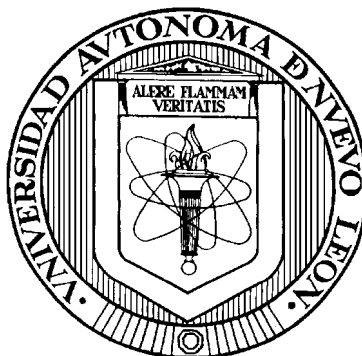


UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA



**ASOCIACIÓN ENTRE ATEROESCLEROSIS CAROTÍDEA Y NÓDULOS
REUMATOIDES EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE**

Por:

M.C.P. DIONICIO ANGEL GALARZA DELGADO

**Como requisito parcial para obtener el Grado de
DOCTOR EN MEDICINA**

Abril 2008

AGRADECIMIENTOS

Agradezco de todo corazón a las personas que colaboraron conmigo para la realización de esta tesis, destacadamente el *Dr. en C. Mario Alberto Garza Elizondo*, Jefe del Servicio de Reumatología del Hospital Universitario y Director de Tesis.

A mi compañero y amigo *Dr. med. Jorge Antonio Esquivel Valerio* por su generosidad, ideas y tiempo empleado para el desarrollo del trabajo.

Al *Dr. Gerardo Ornelas Cortinas*, Profesor del Departamento de Radiodiagnóstico por la realización de los estudios ultrasonográficos.

Al *Dr. Jorge Luis Muñoz de Hoyos*, Pasante de Medicina en Investigación por su capacidad de organización y entusiasmo puesto al servicio de este trabajo.

A los *Drs. Eloy Cárdenas Estrada, Javier Sánchez y Juan Fernando Góngora Rivera*, por su asesoría metodológica y estadística.

A la *Dra. Jessica Suárez Garza*, Pasante de Medicina en Investigación por su apoyo en la redacción de la Tesis.

A los *Miembros de la Comisión de Tesis* por sus útiles sugerencias.

A la *Sra. Nancy A. Montalvo Saucedo*, por su invaluable apoyo secretarial.

Y a los pacientes participantes, personas enfermas que depositan en nosotros su confianza y su esperanza, y quienes constituyen nuestra más importante razón de ser como médicos e investigadores clínicos.

DEDICATORIA

Esta tesis, como prácticamente todas mis actividades académicas y profesionales, nunca hubiera sido posible sin el indeclinable soporte de mi compañera de vida *Araceli Molina de Galarza*, a quien dedico este trabajo.

Al mismo tiempo, también deseo dedicarlo a mis hijos *Alan* y *Rocío*, a mis padres y a toda mi familia y amigos, por su amor y simpatía permanentes.

Dios los bendiga a todos.

INDICE DE ABREVIATURAS

ACR	American College of Rheumatology
ANA	Anticuerpos Antinucleares (Acrónimo en inglés de Antinuclear Antibody)
ANCA	Anticuerpos Anti-citoplasma de Neutrofilos (Acrónimo en inglés de Anti-Neutrophil Cytoplasmatic Antibodies)
ANTI-CCP	Anticuerpos Antipéptido Cíclico Citrulinado (Acrónimo en inglés de Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Antibodies)
AR	Artritis Reumatoide
AREx	Artritis Reumatoide Extraarticular
CD	Acrónimo en inglés de “Cluster of Differentiation”
DM	Diabetes Mellitus
ECV	Enfermedad Cerebrovascular
EIM	Engrosamiento Íntima Media
EUA	Estados Unidos de América
FARMES	Fármacos Antireumáticos Modificadores de la Enfermedad
FR	Factor Reumatoide
HLA	Antígenos Leucocitarios Humanos (Acrónimo en inglés de Human Leukocyte Antigen).
HTA	Hipertensión Arterial
IAM	Infarto Agudo de Miocardio

ICAM	Molécula de Adhesión Intracelular (Acrónimo en inglés de Intracellular Adhesion Molecule)
IF GAMA	Interferón Gama
IL	Interleucina
IMC	Índice de Masa Corporal
MHAQ	Cuestionario Modificado de Evaluación de la Salud (Acrónimo en Inglés de Modified Health Assessment Questionnaire)
PCR	Proteína C-Reactiva
PI	Poliartritis Inflamatoria
TNF	Factor de Necrosis Tumoral (Acrónimo en Inglés de Tumor Necrosis Factor)
VSG	Velocidad de Sedimentación Globular

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo	Página
1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 Importancia.....	20
1.2 Originalidad.....	21
1.3 Justificación.....	21
2. HIPÓTESIS.....	25
3. OBJETIVOS.....	27
3.1 Objetivo General.....	27
3.2 Objetivos Específicos.....	27
4. PACIENTES Y MÉTODOS.....	28
4.1 Sujetos.....	28
4.2 Criterios de Inclusión.....	29
4.3 Criterios de Exclusión.....	29
4.4 Métodos.....	29
4.5 Análisis estadístico.....	32
4.6 Aspectos éticos.....	33
4.7 Personal Profesional.....	33
4.8 Recursos materiales.....	34
4.9 Financiamiento.....	34

5. RESULTADOS	35
6. DISCUSIÓN	42
7. CONCLUSIONES	46
8. BIBLIOGRAFÍA	48
9. APÉNDICES	59

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla	Página
1. Criterios de Clasificación de Artritis Reumatoide.....	59
2. Parámetros de Clasificación (Americana y Europea) para la medición del engrosamiento de la íntima media carotídea.....	60
3. Características de los pacientes con Artritis Reumatoide.....	60
4. Características demográficas reflejadas en un análisis univariado de variables independientes vs. la presencia de placa carotídea.....	61
5. Características de la Artritis Reumatoide reflejadas en un análisis univariado de variables independientes vs. la presencia de placa carotídea – parámetros clínicos.....	61

6. Características de la Artritis Reumatoide reflejadas en un análisis univariado de variables independientes vs. la presencia de placa carotídea – parámetros de laboratorio.....	62
7. Factores de riesgo cardiovascular reflejadas en un análisis univariado de variables independientes vs. la presencia de placa carotídea.....	63
8. Características demográficas. Análisis univariado de variables independientes vs. el engrosamiento de íntima media carotídea clasificado por terciles.....	64
9. Características clínicas de la artritis reumatoide. Análisis univariado vs. engrosamiento de la íntima media carotídea clasificado por terciles.....	65
10. Parámetros de laboratorio de la artritis reumatoide. Análisis univariado vs. engrosamiento de la íntima media carotídea clasificado por terciles.....	66
11. Riesgo cardiovascular. Análisis univariado de factores de riesgo cardiovascular vs. engrosamiento de la íntima media carotídea clasificado por terciles.....	67

ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfica	Página
1. Prevalencia de placa carotídea por grupo de edad.....	68
Comparación de la prevalencia de placa carotídea de acuerdo a la edad de los pacientes con Artritis Reumatoide, destacándose que conforme se incrementa la edad aumenta el porcentaje de pacientes con placa carotídea.	

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura	Página
1. Se ilustra de forma esquemática las características histológicas de un nódulo reumatoide.....	69
2. Se representa con un dibujo el árbol carotídeo con medición del EIM y placa de acuerdo al Consenso de Mannheim.....	70

RESUMEN

Dionicio Angel Galarza Delgado

**Universidad Autónoma de Nuevo León
Facultad de Medicina**

**Título del Estudio: ASOCIACIÓN ENTRE ATEROESCLEROSIS
CAROTÍDEA Y NÓDULOS REUMATOIDES EN
PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE**

Número de páginas: 68

**Candidato para el grado de:
DOCTOR EN MEDICINA**

Área de Estudio: Ciencias de la Salud

Propósito y Método del Estudio: Investigar la presencia de marcadores clínicos, en pacientes con artritis reumatoide, que permitan identificar aterosclerosis en etapas tempranas, empleando ultrasonografía de arterias carótidas.

Objetivo: Determinar la asociación entre la presencia de nódulos reumatoides y el engrosamiento íntima media y placa de las arterias carótidas como marcador de aterosclerosis.

Material y métodos: Estudio observacional de tipo transversal que incluyó 124 pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide del Servicio de Reumatología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” atendidos del 2005 al 2006. La muestra se dividió en dos grupos de estudio, 62 con nódulos reumatoides y 62 sin nódulos reumatoides, los cuales fueron pareados por edad y sexo. Se realizó historia clínica, velocidad de sedimentación globular, anti-CCP, factor reumatoide y ultrasonido doppler de alta resolución de carótidas.

Resultados: La prevalencia de la placa carotídea fue de 57% en nuestra población, superior a la reportada en la literatura, tanto en pacientes con artritis reumatoide de origen sajón (44%), como en sujetos controles sin artritis reumatoide (15%). El valor promedio del grosor de la íntima media carotídea fue de 0.07654 cm (DS 0.02041). La presencia de placa se asoció con la edad, hipertensión arterial presión sistólica y circunferencia abdominal. Ningún parámetro de laboratorio correlacionó con el engrosamiento de la íntima media carotídea.

Contribuciones y Conclusiones: No se encontró una asociación entre los nódulos reumatoides y la presencia de placa carotídea y engrosamiento de la íntima media carotídea en pacientes con artritis reumatoide, sin embargo fue notable la mayor prevalencia de placa carotídea en nuestra población con la de pacientes de origen sajón.

FIRMA DEL ASESOR:

Dr. en C. Mario Alberto Garza Elizondo

**ASOCIACIÓN ENTRE ATEROESCLEROSIS CAROTÍDEA Y NÓDULOS
REUMATOIDES EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE**

Aprobación de la Tesis:

Dr. en C. MARIO ALBERTO GARZA ELIZONDO
Director de Tesis

DR. med. CARLOS E. MEDINA DE LA GARZA
Co-Director de Tesis

DR. med. JOSE CARLOS JAIME PEREZ
Miembro de la Comisión de Tesis

Dr. en C. ALMA YOLANDA ARCE MENDOZA
Miembro de la Comisión de Tesis

DR. med. OSCAR DE LA GARZA CASTRO
Miembro de la Comisión de Tesis

DR. DIONICIO A. GALARZA DELGADO
Subdirector de Estudios de Posgrado

CAPÍTULO 1

INTRODUCCION

Antecedentes Generales

La artritis reumatoide (AR) es un trastorno inflamatorio crónico, multisistémico, de etiología desconocida, que se caracteriza por afectar predominantemente las articulaciones diartrodiales.¹ El sitio primario de afección es la membrana sinovial, la cual se inflama, prolifera y forma un tejido llamado "pannus", el cual invade al cartílago, el hueso, los ligamentos y los tendones.

Es una enfermedad de distribución mundial que afecta a todas las razas, con una prevalencia de 1 a 2% de la población general adulta. Su pico de máxima incidencia es entre los 35 y 45 años de edad, predominando en el género femenino con una relación de 3 a 1.² Si bien la etiología es desconocida, existe una serie de datos que indican su naturaleza autoinmune y la participación de una serie de factores genéticos, hormonales y ambientales¹ en su génesis.

Clínicamente, la artritis reumatoide se manifiesta como una poliartritis erosiva, bilateral, crónica y simétrica, además de manifestaciones extraarticulares diversas incluyendo afectación a tejidos y órganos como pulmón, ojo, corazón, nervios periféricos, vasos sanguíneos, bazo, formación de nódulos reumatoides, entre otros; asimismo se presentan anemia y síntomas de ataque al estado

general. La mayoría de los pacientes experimentan un curso fluctuante de la enfermedad que en muchas ocasiones y a pesar del tratamiento, puede resultar en destrucción articular, deformidad, incapacidad, e inclusive disminución de la expectativa de vida. Además, esto se refleja en más de 9 millones de visitas al médico, (en Estados Unidos de América) y más de 250,000 hospitalizaciones al año produciéndose una pérdida económica muy grande y con un impacto muy profundo en las familias de estos pacientes.^{3, 4}

Existen factores psicosociales que influyen en la salud y comportamiento de las personas con enfermedades musculoesqueléticas. El estrés y la depresión son factores importantes que se vinculan con los síntomas y habilidades de los pacientes para contender con su afección. Desde el punto de vista anímico, en las enfermedades reumáticas ocurren procesos continuos de estrés, adaptación y superación. Además del efecto global, la AR supone el menoscabo de los ingresos económicos de cada paciente. Una investigación realizada en enfermos con artritis reumatoide demostró que sus ingresos económicos eran menos del 50% al compararse con los de las personas sin AR. Las mujeres con artritis tuvieron sólo una cuarta parte de los ingresos económicos que las mujeres sin artritis.⁵

La AR se diagnostica sobre la base de una serie de criterios, establecidos por el Colegio Americano de Reumatología en 1987⁶ (Tabla 1) requiriéndose de la presencia de 4 criterios para realizar el diagnóstico.

De acuerdo a dichos criterios se pueden identificar al menos 3 tipos diferentes de evolución en la historia natural de la enfermedad,⁷ siendo el tipo I un proceso autolimitado, el tipo II una variante policíclica, en tanto que el tipo III se

considera una enfermedad progresiva. En particular, este último tipo, puede llegar a producir deformidad articular, limitación funcional, y en el peor de los escenarios incapacidad total.⁷

Durante muchos años se consideraba que el principal problema para los pacientes con artritis reumatoide se reducía a la discapacidad que generaba dicha enfermedad. Sin embargo, desde la década de los ochenta empezó a ser reconocido que también se disminuía la expectativa de vida de estos enfermos,⁸⁻¹³ con tasas de mortalidad semejantes a las observadas en pacientes con enfermedad de Hodgkin, diabetes mellitus y enfermedad cerebrovascular (ECV).⁹ En esos mismos reportes, se encontró que la expectativa de vida se acortaba de 4 a 7 años en los hombres y de 3 a 10 años en las mujeres,⁹ aunque algunas otras investigaciones han reportado un acortamiento de hasta 18 años.¹¹ Cabe mencionar que se llega a desarrollar discapacidad total en el 80% de los pacientes después de 20 años de evolución con artritis reumatoide.¹⁴ Estudios más recientes, como el realizado por Wolfe¹⁵ y colaboradores, confirmaron dicho hallazgo, encontrando mortalidad incrementada por causas específicas como infecciones (especialmente de origen respiratorio),¹⁶ neoplasias, causas gastrointestinales y, destacadamente, enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares. En ese estudio, la tasa de mortalidad de los pacientes se incrementó a lo largo del curso de la artritis reumatoide, con una tendencia a acelerarse después de 15 años de seguimiento de esta enfermedad.

Otro estudio, realizado por Doran y colaboradores en Rochester, Minnesota, EUA, que incluyó una cohorte de 609 individuos con artritis reumatoide

seguidos por 4 décadas, reveló una significativa reducción en la expectativa de vida, comparado con la de la población general,¹⁷ indicando, como principales causas de muerte, la enfermedad cardiovascular, 37.4%; enfermedad cerebrovascular, 9.4%; enfermedad pulmonar 10%; Neoplasias, 10.3%; infecciones, 15.2% y otras causas, 17.2%. Este último estudio confirma lo que la gran mayoría de los trabajos publicados ha establecido, que la mortalidad de los pacientes con artritis reumatoide está incrementada,^{11, 15, 18-28} conclusión derivada tanto de estudios hospitalarios^{14, 29-34} como comunitarios,^{27, 28} y reafirma que dicha mortalidad es principalmente debida a enfermedad cardiovascular. Es conveniente referir que la incidencia incrementada de la enfermedad cardiovascular en pacientes con artritis reumatoide es independiente de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales.^{32, 35-38}

En una evaluación separada de los riesgos y predictores para mortalidad en una cohorte de 152 pacientes con AR, Book C. y colaboradores encontraron que la tasa de mortalidad estandarizada fue 1.61 para mujeres, 1.52 para hombres y 1.56 para ambos géneros combinados. La comorbilidad de enfermedad cardiovascular fue un predictor significativo de mortalidad en este estudio;³⁹ además Watson y colaboradores encontraron que los pacientes con AR tenían un 30 – 60 % más probabilidad de sufrir una complicación cardiovascular.⁴⁰

No debe soslayarse, tal y como lo demostraron Solomon y colaboradores en un estudio de cohorte que incluyó mas de 25,000 pacientes durante un período de estudio de 5 años, que los pacientes con el riesgo relativo más alto para eventos cardiovasculares, incluyendo infarto agudo del miocardio (IAM),

complicaciones vasculares cerebrales y muerte de origen cardiovascular, son aquellos pacientes con AR mas jóvenes y sin EVC previamente conocida, aunque, desde luego, en términos absolutos, los pacientes ancianos representan el grupo más afectado.⁴¹ Sin embargo, los mecanismos subyacentes a la incidencia incrementada de enfermedad cardiovascular en pacientes con artritis reumatoide no han sido elucidados. Se ha sugerido una relación entre la actividad inflamatoria de la artritis reumatoide y los factores de riesgo tradicionales para aterotrombogénesis;⁴² además, también se ha propuesto que la vasculitis, clínica o subclínica, podría ser un factor importante.^{42, 43} provocando disminución en la elasticidad de pequeños y grandes vasos e incrementando la resistencia vascular periférica.⁴⁴⁻⁴⁸

Otro dato importante es el revelado en un estudio retrospectivo a 603 pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide y riesgo de mortalidad cardiovascular en relación con el índice de masa corporal (IMC) y su importancia pronóstica. Este estudio de Kremers y colaboradores, realizado en Minnesota, EUA, en pacientes mayores de 18 años, con factores de riesgo tales como dislipidemias, diabetes e hipertensión, entre otros, y quienes fueron diagnosticados con artritis reumatoide entre 1955 y 1994, evidenció que los individuos con bajo índice de masa corporal tienen un incremento significativo de muerte de origen cardíaco, en relación con los que tenían un índice de masa corporal dentro de los límites normales (20 –30 Kg./m²); una posible explicación de esto pudiera ser el fenómeno de caquexia reumática precipitado por el sedentarismo exagerado en los pacientes con artritis reumatoide.⁴⁹

Tratando de identificar predictores para la enfermedad cardiovascular en pacientes con artritis reumatoide, Wallberg-Jonsson y colaboradores⁵⁰ realizaron un estudio retrospectivo de 606 pacientes con artritis reumatoide, seguidos por 20 años, encontrando una asociación entre la elevada mortalidad cardiovascular y una mayor actividad de la enfermedad, caracterizada por una velocidad de sedimentación globular más alta, entre otros parámetros.

En otro estudio, realizado por Turesson y colaboradores, se buscó relacionar el efecto de las manifestaciones extraarticulares graves de la artritis reumatoide (AREx) con el riesgo de enfermedad cardiovascular.⁵¹ Las manifestaciones extraarticulares graves de la AR incluyeron pericarditis, pleuritis, mononeuropatía, escleritis, episcleritis, glomerulonefritis, vasculitis cutánea grave y vasculitis que afectara otros órganos. Como resultado se encontró, en 81 pacientes con AR, que las manifestaciones extraarticulares graves estaban asociadas con un aumento significativo del riesgo para un primer evento cardiovascular, así como con mayor riesgo para enfermedad arterial coronaria de nuevo inicio, al compararse con el grupo control de 184 pacientes con AR sin manifestaciones extraarticulares ($p < 0.001$). Se debe destacar que dicha asociación no fue influida por variables como la edad, sexo, tabaquismo, factor reumatoide o daño erosivo articular. Se concluyó que la presencia de enfermedad extraarticular sistémica es un determinante mayor de morbilidad cardiovascular en artritis reumatoide.⁵¹

Otros datos significativos que pueden explicar este incremento de morbimortalidad cardiovascular en pacientes con artritis reumatoide, son proporcionados por Goodson y colaboradores,⁵² quienes, en un estudio

realizado en Inglaterra entre 1236 pacientes con poliartritis inflamatoria, demostraron que el exceso de mortalidad cardiovascular en estos individuos estaba relacionada con la seropositividad del factor reumatoide, teniendo como resultado 160 pacientes fallecidos (13%); 79 mujeres y 81 hombres. De los fallecimientos ocurridos, el 47% fue de origen cardiovascular entre las mujeres y el 33% entre los hombres. De particular relevancia fue que, en los pacientes masculinos, la presencia de nódulos reumatoides se asoció fuertemente con muerte de origen cardiovascular.⁵² Estos autores sugieren que la inflamación ocurrida en los sujetos que padecen artritis reumatoide puede acelerar el proceso aterosclerótico y que, además, el control en mayor grado de la enfermedad reumatoide inflamatoria podría reducir las tasas altas de mortalidad en el paciente con artritis reumatoide seropositiva.⁵² A favor de esta última noción se encuentra el hecho reconocido de que la inflamación también ejerce un papel importante en la aterosclerosis.⁵³ Esta patogénesis podría explicar la relación entre la artritis reumatoide y la enfermedad cardiovascular, como ha sido sugerido en diversas publicaciones.³⁶

Respecto a lo anterior, es relevante mencionar varios estudios publicados en los últimos 5 años, los cuales han evaluado el efecto de los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMES), tanto sintéticos como biológicos, sobre la morbimortalidad cardiovascular. Así, Choi y colaboradores, en un estudio observacional que incluyó 1240 pacientes con AR encontró un 60% de reducción en el riesgo de mortalidad en pacientes tratados con metotrexate en comparación con los no tratados. Las muertes

cardiovasculares fueron reducidas en un 70% entre los individuos tratados con metotrexate, medicamento que mejora la funcionalidad de los pacientes, y disminuye la inflamación sistémica; es posible que a través de esos mecanismos podría reducir la mortalidad cardiovascular así como mejorar la sobrevida.⁵⁴

En un estudio independiente de casos y controles, P van Halm y colaboradores estudiaron 613 pacientes con AR, 72 con ECV y 541 sin ECV, observando una reducción significativa del riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes que utilizaron metotrexate, sulfasalazina e hidroxicloroquina comparados con aquellos que no utilizaron estos FARMES.⁵⁵ Tal reducción del riesgo permaneció significativa aun después de correcciones adicionales por la presencia de FR y erosiones, al igual que de hipertensión, diabetes mellitus (DM), e hipercolesterolemia, sugiriendo que el uso de FARMES, en particular el metotrexate, produjo una supresión poderosa de la inflamación reduciendo en consecuencia el desarrollo de aterosclerosis y de enfermedad cardiovascular subsecuente.⁵⁵

En lo concerniente al efecto de los anticuerpos antagonistas del Factor de Necrosis Tumoral alfa ($TNF\alpha$), Jacobsson y colaboradores han realizado dos observaciones interesantes en los últimos años. En primer lugar, en una cohorte total de 983 pacientes con AR, de los cuales 531 recibieron tratamiento con Etanercept o Infliximab durante el período de estudio, encontraron una reducción en la incidencia y el riesgo relativo para el desarrollo de un primer evento cardiovascular grave cuando se les comparó con aquellos que no

recibieron anti-TNF α , a pesar de la mayor gravedad y actividad de los primeros, sugiriendo que el riesgo excesivo de enfermedad cardiovascular en tales pacientes se reduce por el empleo de terapia antirreumática agresiva,⁵⁶ señaladamente agentes biológicos.

El segundo estudio, realizado por estos mismos autores en una cohorte similar, encontró un riesgo de mortalidad más bajo en pacientes con AR tratados con anti-TNF α comparados con aquellos no tratados, con independencia de los marcadores de gravedad de la enfermedad. Esta mortalidad reducida fue principalmente observada en mujeres más que en hombres, concluyendo que el exceso de mortalidad en pacientes con AR, a pesar del grado de discapacidad inicial, se reduce con el empleo de este tipo de fármacos.⁵⁷

Por otro lado, en relación a los glucocorticoides, debe recordarse que por muchos años los médicos generales y los reumatólogos han sido advertidos de ser cautelosos cuando consideren una corticoterapia prolongada con intención antiinflamatoria,⁵⁸ Sin embargo, tal y como Davis y colaboradores lo muestran en una reciente publicación,⁵⁹ la noción del riesgo triplicado de eventos cardiovasculares en pacientes que reciben corticoesteroides en una dosis mayor de 7.5 mg/día, procede de poblaciones grandes de estudio que incluyeron a toda la población general y no se enfocaron a pacientes con AR diagnosticada por un reumatólogo, además de tener un seguimiento por un promedio de 3 años. El propio Davis, por su parte, evaluó la relación entre la exposición a glucocorticoides y los eventos cardiovasculares en un grupo de

603 pacientes con AR quienes fueron seguidos por un promedio de 13 años, encontrando un riesgo elevado en pacientes con una dosis acumulada mayor de 7 gramos, (dosis diaria promedio superior a 7.5 mg) y con exposición reciente (menor a tres meses) a los glucocorticoides, exclusivamente en los pacientes con AR seropositiva mas no en aquellos con FR negativo, sugiriendo que la exposición a los glucocorticoides sería un marcador de actividad de la enfermedad y dejando entrever un potencial efecto protector del uso de corticoesteroides contra eventos cardiovasculares para individuos con FR negativo. Adicionalmente ellos señalan la implicación de que la AR con FR positivo se asocia con mecanismos inflamatorios distintos de aquellos presentes en pacientes con FR negativo. Los autores, sin embargo, reconocen que dada la naturaleza retrospectiva de los datos no se puede hablar de una causalidad determinada entre el empleo de glucocorticoides y la enfermedad cardíaca en pacientes con AR.⁵⁹

Por otra parte, importantes avances han sido hechos en años recientes en el entendimiento de la pato-fisiología de la aterosclerosis, y como se señaló previamente, se considera que los mecanismos inflamatorios desempeñan un papel fundamental en el origen y las complicaciones de la enfermedad vascular coronaria.⁶⁰

En este sentido, la proteína C-reactiva, un reactante de fase aguda el cual se incrementa marcadamente durante la respuesta inflamatoria y que ha sido útil por décadas para el monitoreo de muchas enfermedades, en años recientes ha tenido una nueva aplicación a raíz de una serie de observaciones, de acuerdo a

las cuales, elevaciones menores de proteína C-reactiva son predictoras de eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad coronaria.⁶¹ La proteína C-reactiva podría ser no solamente un marcador de inflamación sistémica de bajo grado, sino también estar directamente involucrada en la aterosclerosis, puesto que es capaz de amplificar la respuesta inflamatoria a través de la activación del complemento, generando daño tisular y estimulación de células endoteliales.²⁹

Adicionalmente, la proteína C-reactiva se considera, cada vez más, factor de riesgo independiente para enfermedad cardiovascular, como fue demostrado tanto por Goodson y colaboradores, como por Ridken y colaboradores.^{52, 62} Más aún, Goodson ha demostrado el valor predictivo de la PCR para eventos cardiovasculares en pacientes con poliartritis inflamatoria (PI). En un estudio prospectivo que incluyó 506 pacientes con PI, seguidos por un tiempo promedio de 10.1 años, observó 104 muertes en total, de las cuales 40 fueron resultado de enfermedad cardiovascular. Independientemente de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales y de manifestaciones clínicas de inflamación articular, los niveles basales elevados de PCR fueron un fuerte predictor de muerte de origen cardiovascular en pacientes con PI, particularmente en aquellos que reunían los criterios del ACR para AR. Debe destacarse que esta asociación fue mucho mas significativa en el grupo de pacientes con FR positivo, en los cuales un incremento modesto en los niveles de PCR se asoció con una elevación del riesgo de muerte cardiovascular de hasta siete veces, sugiriendo que la PCR puede desempeñar un papel directo en la patogénesis de la aterosclerosis coronaria.⁶³

En la artritis reumatoide, la edad y el género masculino son considerados consistentemente predictores de mortalidad incrementada, tal y como ocurre en la población general.¹⁵ La seropositividad del factor reumatoide ha sido considerado también como predictor de mortalidad en varios estudios,¹⁵ sin embargo, la influencia de otros factores serológicos relacionados a la enfermedad no está completamente definida. En este sentido Sihvonen⁶⁴ y colaboradores realizaron un estudio en una población de 604 pacientes con AR cuyo objetivo principal fue evaluar la significancia del FR y sus isotipos (IgA, IgG, IgM), de los anti-CCP y los ANCA como predictores de mortalidad en pacientes con AR. Realizaron un seguimiento durante doce años, período en el cual fallecieron 160 pacientes, encontrando que la presencia del FR, particularmente de títulos altos de los isotipos IgA e IgM, predijeron una mortalidad elevada en pacientes con AR. Por otra parte, ni los anti CCP ni los ANCA fueron predictores de mortalidad, sin embargo, si se observó un riesgo aumentado de mortalidad en los pacientes con títulos altos de anti-CCP.⁶⁴

Antecedentes Directos

La medición del grosor de la porción íntima media de la pared de la arteria carótida común, a través de ultrasonografía de alta resolución, ha sido establecida como un indicador clínicamente útil para el reconocimiento de la aterosclerosis en etapa temprana. Se le considera un biomarcador de aterosclerosis seguro, no invasivo, reproducible y con una alta correlación con el daño coronario.⁶⁵ Debe subrayarse que las arterias carótidas son fácilmente

abordables mediante las técnicas de ultrasonido, las cuales proveen una medición reproducible y precisa de la aterosclerosis en estadios subclínicos.⁶⁶⁻

68

A ese respecto, O'Leary y colaboradores realizaron un estudio en 5,858 personas de 65 años o mayores, sin padecimientos reumatológicos, utilizando la medición de la íntima y la media de las arterias carótidas común e interna, a través de ultrasonografía de alta resolución, buscando la asociación con eventos cardiovasculares (IAM y ECV de nuevo inicio) en 4476 sujetos sin enfermedad cardiovascular previa, con un período de seguimiento promedio de 6.2 años. Encontraron que el engrosamiento de la íntima y la media de las carótidas está fuertemente asociado con el riesgo de nuevos IAM y ECV en adultos mayores asintomáticos, observando que el riesgo se incrementaba progresivamente conforme a la magnitud del engrosamiento de la íntima media carotídea. Más aún, tal capacidad predictiva del engrosamiento de la íntima media con respecto a nuevos eventos cardiovasculares, se mantuvo después de que los factores de riesgo cardiovascular tradicionales habían sido tomados en consideración, resultando tal medición más fuerte, desde el punto de vista predictivo, que los propios factores de riesgo.⁶⁹

Por lo que respecta a pacientes con AR, varios estudios han utilizado la ultrasonografía carotídea de alta resolución, con el fin de evaluar diferentes aspectos de su asociación con aterosclerosis.

De esta manera, Kumeda realizó un estudio que incluyó 138 pacientes con artritis reumatoide y 94 controles sanos, a los cuales se les midió el grosor de la íntima media de las arterias carótidas comunes y femorales con ultrasonografía de alta resolución.⁴⁵ Como resultado, se reveló un mayor grosor de la íntima media en los pacientes con artritis reumatoide en comparación con el espesor mostrado por los controles. Además, la duración y severidad de la artritis reumatoide, así como la disminución de la capacidad para realizar las actividades de la vida diaria fueron asociadas, de manera independiente, con el incremento en el grosor de la pared arterial en pacientes con AR. Estos resultados son compatibles con el concepto de que la aterosclerosis se encuentra acelerada en los pacientes con AR. En ese estudio, al igual que en otros previos^{50, 52} se sugiere que la vasculitis, clínica o subclínica, tiene un efecto significativo sobre el incremento en la enfermedad cardiovascular en pacientes con artritis reumatoide, de lo cual se infiere que, una respuesta inflamatoria sostenida de bajo grado, podría haber aumentado los cambios ateroscleróticos observados en la pared arterial de estos pacientes.

Otro estudio realizado por Park y colaboradores utilizó también ultrasonido de alta resolución para comparar el grosor de la íntima media de la pared de la carótida común en 53 mujeres postmenopáusicas con artritis reumatoide y 53 controles sin artritis reumatoide, pareadas por edad, en género y condición menopáusica.⁷⁰ Ninguno de los dos grupos tenía antecedentes clínicos de aterosclerosis o sus complicaciones. Estos autores también hallaron que el grosor de la íntima media de las pacientes con artritis reumatoide era significativamente mayor que el grosor mostrado por los controles, además que,

en las pacientes con AR de menos de un año de evolución, se observó un menor engrosamiento de la íntima media que en los pacientes con enfermedad de mayor duración. La conclusión fue que las pacientes con AR tienen un marcador ultrasónico de aterosclerosis temprana compatible con un riesgo incrementado para esta última.⁷⁰

Adicionalmente, estos mismos autores sugieren que posibles causas que explican este riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular en pacientes con artritis reumatoide incluyen efectos colaterales de la medicación, disminución de la movilidad, perfil de lípidos adverso, nivel aumentado de homocisteína y niveles incrementados de factores trombóticos, entre otros.

Asimismo, concuerdan con otros autores en el sentido de las similitudes que han sido propuestas entre el proceso de inflamación en la patogénesis de la aterosclerosis (y la angina inestable) y los mecanismos de inflamación bien establecidos en la patogénesis de la artritis reumatoide.^{61, 71} Las semejanzas aludidas hacen surgir la posibilidad de que ciertos mecanismos inflamatorios compartidos, que sean responsables de las lesiones sinoviales en la artritis reumatoide, pudieran participar directamente en la producción de lesiones ateroscleróticas, teniendo como consecuencia una mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular en la artritis reumatoide.

Con respecto a esa posible asociación, del Rincón y colaboradores examinaron la relación directa entre los marcadores de inflamación sistémica y aterosclerosis carotídea en pacientes con AR y controles sanos.³¹ Para ello seleccionaron un grupo de 204 pacientes con AR y 102 controles sanos, pareados por edad y género, resaltando la ausencia del antecedente de

tabaquismo en ambos grupos. Midieron el engrosamiento de la íntima media y la presencia de placa en las arterias carótidas utilizando ultrasonido de alta resolución, encontrando una asociación lineal entre la presencia de aterosclerosis carotídea y marcadores inflamatorios como la VSG y la PCR, relación que permaneció independientemente del ajuste para edad, género y los factores de riesgo cardiovascular como hipercolesterolemia, HTA sistólica, DM e IMC. Estos datos son consistentes con la hipótesis que le asigna un papel a la inflamación sistémica en la patogénesis de la aterosclerosis, y alertan sobre la necesidad de que los médicos que atienden pacientes con AR mantengan un alto índice de sospecha de patología cardiovascular en esos enfermos³¹

En una publicación independiente, la misma doctora del Rincón y su grupo dieron a conocer los resultados de un estudio en el cual fueron evaluados 631 pacientes con AR en los que se midió el EIM y se determinó la presencia de placa en las carótidas utilizando ultrasonido carotídeo de alta resolución.³⁰ A través del empleo de modelos de análisis multivariado, estimaron la contribución relativa de los factores de riesgo cardiovascular (DM, hipercolesterolemia, tabaquismo, HTA e IMC) y las manifestaciones de AR (dolor, inflamación y deformidad articular, nódulos reumatoides, VSG, PCR, FR, HLA-DRB1 y dosis acumulada de glucocorticoides), a la aterosclerosis preclínica, a la vez que también evaluaron la participación de las características demográficas tales como edad, sexo y grupo étnico. Ellos encontraron que la mayor parte de la variabilidad en la aterosclerosis carotídea se explicó por las características demográficas. Sin embargo, cuando utilizaron modelos estratificados por edad, encontraron que una porción

significativa de la varianza en la aterosclerosis se explicaba por factores de riesgo que pueden ser potencialmente modificables. Así las manifestaciones de la AR estuvieron mas fuertemente asociadas con la aterosclerosis en el grupo de edad mas joven, donde explicaron el 6% y 11.4% de la varianza del EIM y la placa, respectivamente, sobre la explicada por las características demográficas, en tanto que en este grupo de edad los factores de riesgo cardiovascular explicaron solo el 3.6% y 3.5% de la variabilidad, también respectivamente. La proporción de la aterosclerosis explicada por las manifestaciones de la AR disminuyó en los grupos de mayor edad, sugiriendo que la inflamación sistémica de la AR ejerce su efecto tempranamente. En contraste la proporción de la varianza de la aterosclerosis explicada por los factores de riesgo cardiovasculares establecidos fue más elevada en los grupos de mayor edad, sobrepasando el efecto de las manifestaciones de la AR. Adicionalmente sugieren que la presencia de factores establecidos de riesgo cardiovascular, puede ser necesaria para que la inflamación sistémica promueva la aterosclerosis, puesto que los valores mas altos de VSG se asociaron con mayor EIM solo cuando los factores de riesgo cardiovascular estaban presentes.³⁰

Por su parte, Roman y colaboradores utilizaron el ultrasonido de alta resolución para determinar la prevalencia de aterosclerosis preclínica en enfermos con AR e identificar marcadores clínicos y biológicos para aterosclerosis en una población de tales pacientes.⁷² A diferencia de los estudios previamente citados, este grupo usó la medición directa de placa carotídea más que el EIM carotídea para examinar la prevalencia de aterosclerosis a ese nivel,

señalando algunas limitaciones del EIM en su correlación con aterosclerosis.⁷²

El estudio fue realizado a 98 pacientes, con diagnóstico de AR, del Hospital de Cirugía Especial en la ciudad de New York y fueron comparados con 98 sujetos control de la misma edad, género y grupo étnico. Se encontró que los pacientes con AR, a pesar de tener un perfil de riesgo cardiovascular más favorable que el grupo control, tenían triplicada la prevalencia de placa aterosclerótica carotídea al compararlos con la población sin AR (44% vs. 15%). Un análisis de regresión logística multivariado fue realizado para predecir la presencia de placa carotídea de acuerdo a la edad, estatus de hipertensión, tabaquismo vigente, nivel de colesterol sérico total y la presencia de la propia AR. Este análisis identificó la presencia de AR como un factor de riesgo independiente asociado con la presencia de aterosclerosis (38.5% en pacientes con AR comparado con 7.4% en los controles). También la edad, el tabaquismo y el nivel de colesterol total fueron factores independientes asociados con la presencia de placa. Contrastando con estudios previamente citados,^{50, 52} los niveles de mediadores inflamatorios no difirieron entre los pacientes con AR con y sin aterosclerosis, si bien estuvieron incrementados en comparación con el rango normal. Puesto que la edad es un factor que correlaciona fuertemente con el grosor de las placas, aquellos factores que exhibieron una asociación significativa con placa fueron reevaluados. Después del ajuste para la edad, el único factor que permaneció estadísticamente significativo fue el uso de los fármacos inhibidores del TNF alfa, al cual se le consideró un marcador indirecto de la gravedad de la AR.⁷²

De lo anteriormente expuesto, es posible llegar a tres conclusiones principales: En primer lugar, que aunque es reconocido que la artritis reumatoide se asocia con un incremento en el proceso de aterosclerosis y sus complicaciones derivadas a nivel cardiovascular, no están completamente definidos los componentes que propician o precipitan esta relación, si bien, la inflamación y la vasculitis observada en estos sujetos podrían ser factores que contribuyen a una mayor predisposición.

En segundo término, que existen métodos para poder detectar en fases tempranas o preclínicas el fenómeno aterosclerótico, destacadamente la ultrasonografía carótidea de alta resolución.

En tercer lugar, es importante mencionar que la mayor mortalidad cardiovascular se asocia con las formas más agresivas de AR.⁵¹ En este sentido, desde el punto de vista de la severidad y el pronóstico de la artritis reumatoide, existe un grupo de manifestaciones consideradas como factores de mal pronóstico, destacando el factor reumatoide positivo^{73, 74, 64} y los nódulos reumatoides.⁷⁵ Por lo que respecta a estos últimos, se les define como tumoraciones tisulares de tamaño variable, de localización habitualmente subcutánea pero que pueden ubicarse en diversos tejidos, incluyendo ojo, pulmón, corazón, cerebro, y se manifiestan en 20-40% de los pacientes con artritis reumatoide.⁷⁶ Son encontrados más frecuentemente en superficies extensoras como el olécranon, variando en consistencia desde una masa blanda, amorfa, enteramente móvil hasta una masa dura firmemente unida al periostio.⁷⁷ Difieren en tamaño, pudiendo ir de pocos milímetros hasta varios centímetros y son generalmente indoloros. Su apariencia histológica es

considerada característica, aunque no completamente patognomónica. La revisión microscópica revela que el nódulo está compuesto de un centro necrótico rodeado por una empalizada de macrófagos y monocitos, y encapsulado por una zona de colágena vascularizada con inflamación crónica. (Figura 1)

Del análisis histológico de las lesiones tempranas⁷⁸ se desprende que el desarrollo de los nódulos es mediado por la afectación de pequeñas arteriolas, con la resultante activación del complemento y vasculitis terminal.⁷⁹ Esta respuesta inmunológica está enlazada con la proliferación de los histiocitos residentes y los fibroblastos, así como al influjo de los macrófagos en la circulación. La proliferación de estas células es mediada por citocinas que son expresadas en patrones muy similares a los observados en la membrana sinovial reumatoide.⁸⁰

1.1 Importancia

Desde hace años se ha asociado la mayor incidencia de aterosclerosis con vasculitis, inflamación y AR más severa, particularmente AR extraarticular⁵¹ En la artritis reumatoide, los nódulos reumatoides son considerados como un factor de mayor agresividad de la enfermedad, y se sabe que los pacientes con vasculitis reumatoide tiene el doble de probabilidad de desarrollar nódulos reumatoides.⁸¹ Por lo tanto, es predecible esperar un incremento más significativo de aterosclerosis en pacientes con AR y nódulos que en aquellos con AR sin nódulos.

Así mismo, a los nódulos reumatoides se les ha reconocido como un factor predictivo de manifestaciones extra-articulares, tal y como lo demostró Turesson en un estudio retrospectivo que incluyó 49 pacientes vivos y 13 fallecidos con AR y manifestaciones extra-articulares, cuyo propósito principal fue identificar factores de riesgo clínicos, paraclínicos y genéticos para el desarrollo de AREx.⁸² A su vez, las manifestaciones extraarticulares se asocian con un incremento de dos a cuatro veces en la mortalidad de la AR.^{82, 83} Por otra parte, la aterosclerosis puede ser detectada a través del empleo de ultrasonografía de alta resolución de las arterias carótidas, sin representar ningún riesgo para el paciente.

1.2 Originalidad

Desde hace varios años se ha asociado una mayor incidencia de aterosclerosis con vasculitis e inflamación.

En la actualidad existen muchos estudios acerca de la relación entre aterosclerosis y la AR. Sin embargo, es importante subrayar que un estudio que aborde específicamente la relación entre aterosclerosis (utilizando la determinación del grosor de la íntima media de las arterias carótidas y la presencia de placa a ese nivel) y los nódulos reumatoides, como variable clínica fácilmente identificable, no ha sido realizado, hasta el momento.

1.3 Justificación

Este estudio se justifica en función de que aportará datos para clarificar el concepto que señala la existencia de daño vascular aterosclerótico por

factores de tipo inmunológico e inflamatorio en pacientes con artritis reumatoide y nódulos reumatoides. Además, y dado que el tratamiento de los pacientes con artritis reumatoide utilizando fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMES) y los agentes bloqueadores del Factor de Necrosis Tumoral alfa mejoran la sobrevida de estos pacientes,^{54-57, 84} podría en el futuro dar origen a diversos estudios que aborden la posible reducción del daño vascular con esta clase de fármacos, como uno de sus mecanismos de mejora de la sobrevida de estos enfermos. Mas aún, es pertinente considerar los resultados del estudio realizado por Chehata y colaboradores⁸⁵ respecto de la mortalidad observada en pacientes con artritis reumatoide. Ellos realizaron un análisis retrospectivo de un grupo de 309 pacientes con artritis reumatoide con un seguimiento promedio de 14 años, al cabo del cual encontraron un número total de muertes de 109 (35%). De manera interesante encontraron que la presencia de nódulos reumatoides duplicaba el riesgo de muerte y que el incremento en los títulos de factor reumatoide también aumentaba la posibilidad de defunción. De lo anterior se puede inferir que es factible la relación entre la presencia de los nódulos reumatoides y la enfermedad cardiovascular, causa líder de muerte en pacientes con AR, lo cual justifica un estudio con las características de este trabajo.

Finalmente, deben ser tomados en cuenta los hallazgos reportados por Maradit-Kremers⁸⁶ y colaboradores, quienes estudiaron una cohorte de 603 pacientes con artritis reumatoide vistos entre 1955 y 1995 en Rochester, Minnesota, y la compararon con un número similar de sujetos de la misma edad y género sin artritis reumatoide. En primer lugar, demostraron un riesgo incrementado de

infarto agudo de miocardio, que ameritó hospitalización en pacientes con artritis reumatoide, aún antes del inicio clínico de la misma, y que este riesgo no se debía a una incidencia elevada de los factores de riesgo tradicionales para enfermedad cardíaca coronaria. Además, demostraron una mayor tasa de muertes súbitas cardíacas y de infartos de miocardio no reconocidos en pacientes con artritis reumatoide, así como una menor probabilidad de síntomas de angina de pecho. En sus conclusiones, los autores recomiendan que los médicos a cargo de la atención de pacientes con artritis reumatoide deben tener plena conciencia de que el riesgo incrementado de enfermedad cardíaca coronaria está presente desde el momento del diagnóstico inicial de artritis reumatoide, y deben tratar de diagnosticar la enfermedad cardíaca subclínica o no reconocida utilizando métodos no invasivos, a fin de iniciar el tratamiento de la comorbilidad cardíaca coronaria, con el propósito de disminuir la mortalidad relacionada con eventos cardiovasculares en pacientes con artritis reumatoide.⁸⁶

Además, algunos autores recomiendan a los médicos a cargo de la atención de pacientes con AR, utilizar diversas estrategias para prevenir la aterosclerosis, especialmente la reducción de la inflamación y el control estricto de los factores tradicionales de riesgo cardiovascular, al grado de considerar a la AR como un equivalente de diabetes mellitus desde el punto de vista del riesgo de aterosclerosis y sus complicaciones.³⁰

Con estos antecedentes y en el momento actual, es justificable un estudio como el presente, el cual mediante medios no invasivos evalúa la presencia de enfermedad aterosclerótica y determina su posible correlación con una

manifestación extraarticular muy particular de la AR: la presencia de nódulos reumatoides. De esta manera, los resultados del presente estudio sentarán las bases objetivas para realizar prevención e intervenciones tempranas para aminorar las complicaciones cardiovasculares.

CAPÍTULO 2

HIPÓTESIS

1. H1: Existe asociación entre la presencia de nódulos reumatoides y el engrosamiento de la íntima media y placa de la arteria carótida interna en pacientes con AR

2. H0: No existe asociación entre la presencia de nódulos reumatoides y el engrosamiento de la íntima media y placa de la arteria carótida interna en pacientes con AR.

3. Variable dependiente

Grosor de la íntima media de las arterias carótidas comunes de ambos lados del cuello.

4. Variable independiente

Nódulos reumatoides

5. Diseño

Estudio observacional de tipo transversal

CAPÍTULO 3

OBJETIVOS

3.1 Objetivo general

Determinar la asociación entre la presencia de nódulos reumatoides y el engrosamiento de la íntima media y placa de las arterias carótidas, como marcadores de aterosclerosis en pacientes con artritis reumatoide

3.2 Objetivos específicos

3.2.1. Determinar el grosor promedio de la capa íntima media de las carótidas en pacientes con artritis reumatoide.

3.2.2. Determinar la prevalencia de placa carotídea en pacientes con artritis reumatoide.

3.2.3. Identificar los factores demográficos, clínicos y paraclínicos de artritis reumatoide asociados a los marcadores de aterosclerosis (EIM y placa carotídea).

CAPÍTULO 4

PACIENTES Y MÉTODOS

4.1 Sujetos

Los participantes fueron pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide que reunían al menos 4 criterios de Clasificación del Colegio Americano de Reumatología⁶ (Tabla 1) que asistían al Servicio de Reumatología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, durante el período comprendido de agosto de 2005 a julio de 2006. La selección de los pacientes con los nódulos reumatoides no fue basada en una secuencia consecutiva conforme se presentaban a la consulta, sino que se les buscó en forma intencionada de acuerdo a la presencia de dicha variable. Estos pacientes fueron pareados con otros pacientes con artritis reumatoide sin nódulos reumatoides de la misma base de datos de acuerdo a la edad y sexo, a una relación 1:1

Se calculó el tamaño de la muestra para una potencia del 80% con valor de β 0.2 y un α de 0.05 para encontrar una diferencia entre dos proporciones.

El número de pacientes a estudiar de acuerdo a esta fórmula fue de 124, los cuales fueron divididos en 62 con Nódulos Reumatoides (n) y 62 sin Nódulos Reumatoides.

4.2 Criterios de inclusión

1. Pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide de acuerdo a los criterios del Colegio Americano de Reumatología
2. Edad superior a los 16 años
3. Firmar la carta de conocimiento y consentimiento de participación en el presente estudio

4.3 Criterios de exclusión

- a. Mujeres embarazadas
- b. Antecedente de cirugía carotídea

4.4 Métodos

Se realizó una evaluación clínica que incluyó historia clínica completa con determinación de la actividad inflamatoria de la artritis reumatoide, utilizando para ese propósito los criterios propuestos por el Dr. Robert S. Pinals⁸⁷ y se documentó la presencia de manifestaciones extraarticulares. Los pacientes llenaron el autocuestionario validado en español MHAQ.³³ Se tomaron muestras de sangre después de que los pacientes entendieron y firmaron el consentimiento informado. Se determinaron los siguientes parámetros

generales de laboratorio: biometría hemática, pruebas de función hepática, examen general de orina, química sanguínea y perfil de lípidos. Además, como exámenes relacionados con la AR se realizaron proteína C-reactiva (PCR), velocidad de sedimentación globular (VSG), factor reumatoide (FR) y anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado. (Anti-CCP) Enseguida se describe la metodología utilizada para estos últimos exámenes:

Proteína C-reactiva:

Se utilizó material marca Lafon Protex-CR (Lafon, S.A, México) que mediante técnica de aglutinación en látex en placa determina y cuantifica proteína C-reactiva en suero sanguíneo humano por el método indirecto. Se consideró como prueba positiva aglutinación macroscópica con formación de agregados y fondo claro comparable al control positivo con una dilución de 1:40 equivalente a una sensibilidad de 1.0 mg/dL.

Velocidad de Sedimentación Globular

Se utilizó un tubo de ensayo de 100 mm mediante el método de Wintrobe sin paso dilucional. Se consideró resultado significativo utilizando como límite superior normal ajustado por edad, para hombres dividiendo la edad entre dos y para mujeres la edad más diez entre dos.

Factor Reumatoide

Se utilizó material marca Lafon Reumatex (Lafon, S.A. México) en la cual el reactivo de látex globulina (partículas de poliestireno sensibilizadas con gamma – globulina humana) aglutina en presencia de suero, adecuadamente diluido el factor reumatoide. Se consideró como prueba positiva aglutinación

macroscópica con formación de agregados comparable al control positivo con una dilución de 1:20.

Anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado de tercera generación

Se utilizó material Diastat anti-CCP (FCCP200, Axis-Shield Diagnostics Ltd, Escocia). Esta prueba es un análisis inmunosorbente con anticuerpo ligado a enzima (ELISA) semicuantitativo/cualitativo para la detección de anticuerpos tipo IgG específicos a péptido cíclico citrulinado en suero o plasma (tipo EDTA, heparina de litio o citrato de sodio) humano. El rango de referencia para considerarse positivo es mayor a 5 U/ml.

Se realizó *ultrasonografía* de alta resolución bilateral de la arteria carótida común bajo bifurcación y de la arteria carótida interna proximal. Los resultados se expresaron en centímetros. El aparato de ultrasonido utilizado fue un Ultrasonido de alta resolución, General Electric, Logi Q 9 (G.E. Wisconsin, EUA), con transductor lineal de 14 Mhz. Se llevó acabo la obtención de mediciones del grosor de la íntima-media de acuerdo a protocolo estandarizado.³¹ Un mismo radiólogo realizó los estudios sin tener información clínica del paciente, registrando estos datos en un reporte diseñado para ese fin.

Posteriormente, el investigador comparó el grosor de la íntima media entre los pacientes con nódulos reumatoides y sin nódulos, así como la presencia de placa carotídea en arterias carótida común y/o arteria carótida interna proximal. Existen dos clasificaciones para evaluar el engrosamiento de la íntima media carotídea, el sistema Americano y el Europeo, siendo el primero el que se aplicó en el presente estudio. (Tabla 2)^{88, 89, 90}. El engrosamiento de la íntima

media es frecuentemente utilizado como un punto final equivalente de desenlaces vasculares en estudios clínicos que tiene como objetivo determinar el éxito de intervenciones que disminuyan los factores de riesgo para aterosclerosis y enfermedades asociadas (ECV, IAM y enfermedad arterial periférica). Sin embargo, de acuerdo al consenso de Mannheim,⁹⁰ (Figura 2) cada vez más se le concede un mayor valor a la presencia de placa para la detección de aterosclerosis temprana.

Se define como placa, a la estructura focal que invade la luz arterial al menos en 0.5 mm. o un 50% del valor del EIM circundante, o bien, cuando se demuestra un engrosamiento igual o mayor de 1.5 mm medido desde la interfase media – adventicia a la interfase íntima – luz arterial. (Figura 2)

4.5 Análisis estadístico

Con los resultados obtenidos, se realizó un análisis descriptivo de las variables demográficas y clínicas de la población en estudio, así como de frecuencias para las variables dependientes.

El análisis univariado comparativo se llevo a cabo con la prueba T de Student para variables de distribución normal, pruebas de X^2 y exacta de Fisher para variables de distribución no normal y binarias, prueba de U-Mann-Whitney y Kruskal-Wallis según corresponda para variables no paramétricas. De la misma manera, se llevo a cabo un análisis multivariado con coeficiente de regresión lineal con las variables significativas ($p < 0.2$) en el análisis univariado y en las

clínicamente relevantes. Un valor de $p \leq 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo.

4.6 Aspectos Éticos:

4.6.1. Clasificación de la investigación:

- Investigación sin riesgos para el paciente.

4.6.2. Riesgos previsibles y probables:

4.6.3. El estudio no puso en ningún tipo de riesgo al paciente, pues únicamente se realizó ecografía doppler, la cual no tiene complicaciones conocidas hasta el momento.

4.6.4. Se facilitó protección frente a riesgo físico / emocional:

4.6.5. Se proporcionó una hoja informativa donde se explicaron los fines y beneficios esperados del estudio, se garantizó atención a las dudas y posteriormente se les solicitó firmar una hoja de consentimiento informado.

4.6.6. El protocolo del estudio fue evaluado y aprobado por el Comité de Investigación y Ética de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León. (No. de Registro: RE-05-011)

4.7 Personal profesional:

Dr. Dionicio Ángel Galarza Delgado

Médico especialista en Medicina Interna con subespecialidad en Reumatología y candidato a Doctor en Medicina.

Dr. Gerardo Ornelas Cortinas

Médico especialista en Radiología e Imagen

Dr. Jorge Luis Muñoz de Hoyos

Médico Pasante en Servicio Social

Director de Tesis: Dr. en C. Mario Alberto Garza Elizondo

Médico especialista en Medicina Interna con subespecialidad en Reumatología y grado de Doctor en Ciencias.

4.8 Recursos materiales

Instalaciones del Servicio de Reumatología y Departamento de Radiodiagnóstico del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”
Universidad Autónoma de Nuevo León

4.9 Financiamiento

Recursos propios del Servicio de Reumatología. Se obtuvo financiamiento adicional por el Programa de Apoyo a la Investigación Científica y Tecnológica (PAICYT 2006) por la cantidad de 60,000 pesos mexicanos registrándose este proyecto con la clave SA1191-05.

CAPÍTULO 5

RESULTADOS

5.1 Características de la población

El número total de pacientes examinados en esta investigación fue de 124, de los cuales 111 fueron mujeres (89.5%) y 13 fueron hombres (10.5%). El intervalo de edad de la población estudiada fue de 31 a 88 años, con promedio de 55.5 años (DS 13.09). El engrosamiento de íntima media carotídea tuvo un intervalo de 0.04 - 0.17cm., con un promedio de 0.07654 cm. (DS 0.02041). La presencia de placa aterosclerótica en la población fue de 57%. (Tabla 3)

5.2 Características de la artritis reumatoide

El tiempo de evolución promedio de la artritis reumatoide en la población estudiada fue de 12.4 años (DS 9.74). El factor reumatoide fue positivo en 92 pacientes (74%), además, 90 tenían Anti- CCP positivo (72%).

En la evaluación clínica, se encontró que 55 de los participantes (44%) presentaban deformidades en manos y 43 manifestaban enfermedad activa. (35%). (Tabla 3)

5.3 Factores de riesgo cardiovascular

Se encontró que 17 pacientes (13%) padecían Diabetes Mellitus, 36 hipertensión arterial (29%) y 19 dislipidemia (15%). La circunferencia promedio de la cintura fue de 88.4 cm. (DS 14.31) y el índice de masa corporal promedio fue de 27.8 cm. (DS 4.7961). Por lo que respecta al tabaquismo, 49 de los participantes (39%) eran fumadores activos. (Tabla 3)

5.4 Prevalencia de placas carotídeas por grupo de edad

En la población de 30 a 39 años hubo ausencia de placa carotídea, en pacientes de 40 a 49 años se detectó en 25%, de los 50 a los 59 años 69.7 %, de los 60 a 69 años 80% y en mayores de 70 años 84.2%. (Figura 1)

5.5 Características demográficas reflejadas en un análisis univariado de variables independientes vs. la presencia de placa carotídea

Se encontraron 70 pacientes con placa carotídea, cuya edad promedio fue 62 años, en tanto que la edad promedio de los 54 pacientes sin placa carotídea fue de 47 años ($p=0.001$). De los pacientes con placa, 62 (89%) fueron mujeres, mientras que de los que no tuvieron placa 49 (91%) también fueron del sexo femenino ($p=NS$). (Tabla 4)

5.6 Características de la AR reflejadas en un análisis univariado de variables independientes vs. la presencia de placa carotídea.

La duración promedio de la enfermedad en pacientes con placa carotídea presente fue 13.4 años (DS=10.7), mientras que con placa carotídea ausente

fue 11 años (DS=8.2). En 33 (47%) de los 70 pacientes con placa carotídea presente se detectó la presencia de nódulos subcutáneos y en los pacientes sin placa carotídea los nódulos se encontraron en 29 (54%) ($p=0.471$).

La deformidad articular se reportó en 34 (49%) de los pacientes con placa carotídea presente y en 20 (37%) de los pacientes con ausencia de ésta.

El síntoma de rigidez matutina se encontró en 34 (49%) de los pacientes con placa carotídea presente y en 32 (59%) de los pacientes con placa carotídea ausente. En la población con placa carotídea se encontró un promedio de 11.8 articulaciones dolorosas y 13.9 en los pacientes sin placa carotídea. Se encontró un promedio de 12 articulaciones inflamadas en la población con placa carotídea presente y de 10.9 en la población sin placa carotídea. (Tabla 5)

La Velocidad de Sedimentación Globular (VSG) promedio en pacientes con placa carotídea fue de 26.4 mm/hora (DS=10.7) y en la población sin placa carotídea fue de 23.5 mm/hora (DS=11).

La proteína C-reactiva (PCR) promedio en la población con placa carotídea presente fue de 0.41 mg/dL (DS 1.25), y en los pacientes sin placa carotídea 0.36 mg/dL (DS 0.68). El factor reumatoide fue positivo en 53 pacientes (76%) de la población con placa carotídea presente y en 39 de los individuos (72%) sin placa.

La medición del título de anticuerpos anti-CCP fue, en promedio, de 52.6 (DS=30.1) para la población con placa carotídea presente y 65.7 (DS=37.6) en la población sin placa carotídea. (Tabla 6)

5.7 Factores de riesgo cardiovascular reflejados en un análisis univariado de variables independientes vs. la presencia de placa carotídea.

De los 70 pacientes con placa carotídea, 9 (13%) padecían diabetes mellitus y de los individuos sin placa carotídea 7 (13%) sufrían esa misma enfermedad. En 28 pacientes (40%) con placa carotídea y en 8 pacientes (15%) sin placa carotídea se detectó hipertensión arterial. ($p=0.002$).

La presión sanguínea sistólica promedio fue de 128.5 mmHg en las personas con placa carotídea ($DS=16.7$) y 120.2 mmHg en aquellas que no tuvieron placa carotídea ($DS=12.5$) ($p=0.011$).

La presión sanguínea diastólica promedio fue de 80.4 mmHg en los pacientes con placa carotídea ($DS=9.4$) y 77.6 mmHg ($DS=7.8$) en la población sin placa carotídea. ($p=0.131$) En 29 pacientes (41%) con placa carotídea se detectó hipercolesterolemia, mientras esta fue encontrada solo en 19 individuos (35%) sin placa.

El tabaquismo se encontró en 28 pacientes (40%) con placa carotídea y en 21 sin placa carotídea (39%).

El IMC (Índice de Masa Corporal) promedio en pacientes con placa carotídea fue de 27.9 Kg. /m² ($DS=4.8$) y 27.7Kg. /m² ($DS=4.8$) en aquellos sin placa. La medición de la circunferencia abdominal fue, en promedio, de 90.7 cm. para la población con placa carotídea ($DS=13$) y para la población sin placa fue de 85.2 cm. ($DS=15.5$) ($p=0.017$). El engrosamiento promedio de la íntima media fue de 0.08564 cm. en los pacientes con placa carotídea ($DS=0.02041$) y 0.06453 cm. ($DS=0.01278$) en la población sin placa. ($p<0.001$) (Tabla 7)

5.8 Características demográficas. Análisis univariado de variables independientes vs. el engrosamiento de íntima media carotídea clasificado por terciles

Al primer tercil correspondió una muestra de 39 pacientes, en los cuales el promedio de edad fue de 45.4 años (DS=8.8), 37 del sexo femenino (95%). De los 43 pacientes correspondientes a la población del segundo tercil, 36 fueron mujeres (84%), con edad promedio de 55.6 años (DS=12.9). Por último, al tercer tercil correspondieron 42 pacientes, con edad promedio de 64.8 años. (DS=9.3) ($p < 0.001$) En este último tercil se ubicaron 38 mujeres (90%). ($p < 0.001$) (Tabla 8)

5.9 Características de la artritis reumatoide. Análisis univariado vs. el engrosamiento de la íntima media clasificados por terciles

La duración promedio de la enfermedad en el primer tercil fue de 10.8 años, en el segundo tercil 10.9 años y en el tercer tercil de 15.2 años. El porcentaje de nódulos reumatoides fue de 21% para el primer tercil, 19% para el segundo y 23 % para el tercero. ($p = 0.420$).

La rigidez matutina fue detectada en 24 pacientes (62%) en el primer tercil, en el segundo tercil se detectó en 22 (51%) y en el último tercil se reportó en 20 (48%). Las articulaciones dolorosas fueron en promedio 12.5 en el primer tercil, 13 en el segundo y 12.7 en el tercer tercil.

Se encontró un promedio de 9.2 articulaciones inflamadas en los pacientes del primer tercil, en el segundo tercil se reportaron 12.1 articulaciones inflamadas y en el tercer tercil 13. ($p = 0.438$)

La deformidad articular fue detectada en 15 individuos (38%) en el primer tercil, 19 (44%) en el segundo tercil y 20 (48%) en el tercer tercil. (Tabla 9)

La velocidad de sedimentación globular (VSG) promedio fue de 22.9 mm/hora en el primer tercil (DS=10.5), para el segundo tercil de 25.7 (DS=11.3) y para el tercer tercil de 26.6 mm (DS=10.9).

El valor promedio de la proteína C-reactiva (PCR) en la población correspondiente al primer tercil fue de 0.89 mg/dL (DS 1.58) y en los pacientes del segundo y tercer tercil fue de 0.16 (DS 0.23) y 0.14 mg/dL (DS 0.29), respectivamente.

El factor reumatoide se reportó positivo en 29 pacientes (74%) del primer tercil, en 35 (81%) del segundo tercil y en 28 (66%) del tercer tercil.

El valor promedio del título de los anticuerpos anti-CCP fue de 63.6 (DS= 38.3), 52.3 (DS= 36.9) y 61 (DS= 40.7) para el primer, segundo y tercer tercil, respectivamente. (Tabla 10)

5.10 Riesgo cardiovascular. Análisis univariado de factores de riesgo cardiovascular vs. EIM clasificado por terciles

Del primer tercil, 2 pacientes (5%) padecían diabetes mellitus, con respecto al segundo y tercer tercil el resultado fue de 7 (16%) y 7 (17%), respectivamente. (Tabla 11)

En 5 pacientes (13%) del primer tercil se detectó hipertensión arterial, en el segundo tercil este mismo parámetro se detectó en 12 individuos (28%) y en el tercer tercil en 19 de los pacientes (45%) ($p=0.006$). La presión sanguínea

sistólica promedio fue de 120.1 mmHg en el primer tercil, 121.3 mmHg en el segundo tercil y el tercer tercil 133.2 mmHg, ($p < 0.001$).

La presión arterial diastólica fue de 77.6 mmHg en el primer tercil, en el segundo tercil 77.5 mmHg y en el tercer tercil 82.3 mmHg. ($p=0.016$). En 18 pacientes (46%) del primer tercil, 13 (30%) del segundo tercil y 17 pacientes (40%) del tercer tercil se detectó hipercolesterolemia. El tabaquismo fue descubierto en 14 pacientes (36%) del primer tercil, en el segundo tercil 17 (40%) y en el tercer tercil 18 de los sujetos estudiados (43%).

El índice de masa corporal (IMC) promedio fue de 27 Kg./m² en el primer tercil (DS=4), 28.4 Kg./m² para el segundo tercil (DS=5.3), y para el tercer tercil 27.9 Kg./m² (DS=5). La medición de la circunferencia abdominal fue, en promedio, de 83.1 cm. en el primer tercil (DS=12.7), para el segundo tercil 89.7 cm. (DS=15.3) y para el tercer tercil 92.1 cm. (DS=13.5) ($p=0.015$).

El engrosamiento de la íntima media fue de 0.05551 cm. en el primer tercil (DS=0.00559), 0.07302 cm. para el segundo tercil y 0.0994 cm (DS=0.01465) para el tercero. En 11 pacientes (28%) del primer tercil se detectó la presencia de placa, mientras que en el segundo tercil se detectó en 22 pacientes (51%) y en el tercer tercil en 37 (88%). (Tabla 11)

CAPÍTULO 6

DISCUSIÓN

La morbilidad y mortalidad cardiovascular en pacientes con artritis reumatoide ocurre a tasas mayores que lo que podría ser esperado si únicamente se tomaran en cuenta los factores tradicionales de riesgo cardiovascular¹⁷.

De manera consistente, diferentes estudios han encontrado una prevalencia aumentada de aterosclerosis carotídea, evaluada a través de ultrasonido carotídeo, manifestada tanto por mayor engrosamiento de la íntima media⁴⁵ como por la presencia de placa carotídea,⁷² en pacientes con artritis reumatoide en comparación con la población general.

La hipótesis de este trabajo fue que los pacientes con AR y nódulos reumatoides, tendrían mayor aterosclerosis carotídea que los enfermos con AR sin nódulos reumatoides, basándonos en que los nódulos son considerados un factor de mal pronóstico en AR, y al presentarse en un subgrupo de pacientes con una AR mas agresiva⁷⁶ se asociarían con una mayor aterosclerosis.

Contrario a tal hipótesis, sin embargo, en nuestra población de 124 pacientes con AR no se demostró una asociación entre la presencia de nódulos

reumatoides y los marcadores ultrasonográficos de aterosclerosis carotídea (EIM y Placa).

Asimismo es notable que el valor promedio del engrosamiento de la íntima media no estuviese elevado como ha sido reportado en la literatura internacional en pacientes con artritis reumatoide.

Por otro lado, debe destacarse de este estudio que la prevalencia de placa carotídea en nuestra población fue del 57%, superior al 44% encontrado por Roman⁷² en Nueva York, EUA en una población de pacientes con artritis reumatoide, y muy superior al 15% de los sujetos controles reportado en esa misma publicación.

Conforme a lo esperado, la edad, factor de riesgo cardiovascular usual, fue la variable que más se asoció a la presencia de placa carotídea y engrosamiento de la íntima media. Los datos de esta población tienen un comportamiento lineal comparado con las estadísticas mundiales, las cuales indican que el aumento en la prevalencia de placas carotídeas es directamente proporcional a la edad del individuo.

Además de la edad, otros dos factores que correlacionaron con la presencia de placa fueron la hipertensión y la circunferencia abdominal, (Tabla 11) los cuales también son factores ya descritos para enfermedad cardiovascular.

Con respecto a las manifestaciones clínicas de la artritis reumatoide tampoco pudimos encontrar ningún parámetro que se asociara con una mayor prevalencia de placas o EIM, si bien al respecto cabe destacar que la duración de la enfermedad tendió a ser mayor en el tercer tercil con respecto al EIM, pero no mostró significancia estadística. (Tabla 9)

Debe además señalarse que tampoco los parámetros de laboratorio, particularmente el factor reumatoide y los anticuerpos antipeptido ciclico citrulinado, tuvieron asociación con aterosclerosis carotídea.

Una posibilidad que explica la falta de asociación entre los nódulos reumatoides y la aterosclerosis carotídea es que los mecanismos patogénicos involucrados en la formación de ellos, contrario a lo que se pensó originalmente, no posean un componente vasculítico significativo, y más bien sean resultado de otro tipo de factores, incluyendo la sugerencia de que el fenómeno es iniciado por trauma local que empieza el proceso al permitir la salida de complejos inmunes y factores reumatoides circulantes de los pequeños vasos del tejido conjuntivo al tejido adyacente, y que los macrófagos y monolitos locales se activen y liberen citocinas y agentes angiogénicos que determinen un proceso inflamatorio crónico.

Además consideramos que quizás con un número mayor de pacientes en cada subgrupo la diferencia podría haber sido más notable, sin embargo, esta opción prácticamente la hemos descartado dado el poder estadístico de la muestra estudiada.

En lo referente a la mayor prevalencia de placa carotídea en nuestra población comparada con la reportada por Roman,⁷² podría obedecer a factores de tipo genético o étnico, puesto que en dicho reporte la gran mayoría de pacientes eran sajones, y muy pocos de origen hispánico.⁷² Al respecto es conocido que algunas otras enfermedades crónico degenerativas como la diabetes mellitus tipo 2, tienen una mayor incidencia en la población de origen mexicano con respecto a las personas blancas no hispánicas, tal y como fue demostrado por

Haffner y colaboradores en un estudio realizado en San Antonio, Texas, E.U.A.⁹¹

Otros potenciales factores contribuyentes a esta diferencia podrían ser relacionados con aspectos educativos y socioculturales, que a su vez tendrían como consecuencia un más pobre apego al tratamiento y por ende un menor control de la actividad inflamatoria de la AR en nuestra población, así como el menor porcentaje de uso de agentes biológicos en nuestro medio (datos no mostrados), fármacos que han mostrado no solo una importante capacidad de inducir la remisión en artritis reumatoide, sino también de disminuir las complicaciones cardiovasculares en pacientes con AR.^{56, 57}

CAPÍTULO 7

CONCLUSIONES

En resumen, podemos concluir que no se encontró una asociación entre la presencia de nódulos reumatoides y el engrosamiento de la íntima media y placa de las arterias carotídeas, como marcadores de aterosclerosis en pacientes con artritis reumatoide.

Por otro lado, se encontró una prevalencia de placa carotídea del 57% en nuestro grupo de pacientes, cifra muy superior al 44% reportado en pacientes estadounidenses con artritis reumatoide, y al 15% reportado en sujetos controles sin artritis reumatoide.

Con respecto al grosor promedio de la capa íntima media de las carótidas en nuestra población fue de 0.07654 cm (intervalo de 0.04 a 0.17), cifra menor a la reportada en otros estudios.

En lo concerniente a los factores demográficos, clínicos y paraclínicos de AR asociados a los marcadores de aterosclerosis, se encontró que solamente la edad estaba fuertemente asociada a un mayor porcentaje de placa carotídea y

en menor medida aunque también en forma significativa, la presencia de hipertensión arterial y la circunferencia abdominal, no así las manifestaciones clínicas de la AR, ni los parámetros de laboratorio como el factor reumatoide y los anti-CCP, o la PCR o VSG.

Con independencia de la falta de asociación entre la presencia de nódulos reumatoides y aterosclerosis carotídea, el hallazgo de este alto porcentaje de placa carotídea en nuestra población con artritis reumatoide pone en relieve la importancia de un estricto control de la actividad inflamatoria de la artritis reumatoide, y la necesidad de evaluar activamente los factores tradicionales de riesgo cardiovascular, para manejarlos adecuadamente, con la finalidad de disminuir el riesgo de complicaciones cardiovasculares en pacientes con esta enfermedad articular.

BIBLIOGRAFIA

1. O'Dell JR. Rheumatoid Arthritis: The Clinical Picture. Koopman WJ, Moreland LW. Textbook of Rheumatology. 15th ed. Philadelphia, PA. USA. Lippincott Williams and Williams; 2005. ID:2. 1165-1194.
2. Hochberg MC. Adult and juvenile rheumatoid arthritis: Current epidemiologic concepts. Epidemiol Rev 1981;3:27-44.
3. Allaire SH, Prashker MJ, Meenan RF. The costs of rheumatoid arthritis. Pharmacoeconomics 1994;6:513-22.
4. Cooper NJ. Economic burden of rheumatoid arthritis: A systematic review. Rheumatology (Oxford) 2000;39:28-33.
5. Suarez GJ. Realidad social y médica de las enfermedades reumáticas. La vision de un médico en formación. Medicina Universitaria 2006;8:256-62.
6. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS. The american rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1988;31:315-24.
7. Pincus T. Assessment of long-term outcomes of rheumatoid arthritis. How choices of measures and study designs may lead to apparently different conclusions. Rheum Dis Clin North Am 1995;21:619-54.
8. Pinals RS. Survival in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1987;30:473-5.

9. Mitchell DM, Spitz PW, Young DY, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF. Survival, prognosis, and causes of death in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1986;29:706-14.
10. Erhardt CC, Mumford PA, Venables PJ, Maini RN. Factors predicting a poor life prognosis in rheumatoid arthritis: An eight year prospective study. *Ann Rheum Dis* 1989;48:7-13.
11. Reilly PA, Cosh JA, Maddison PJ, Rasker JJ, Silman AJ. Mortality and survival in rheumatoid arthritis: A 25 year prospective study of 100 patients. *Ann Rheum Dis* 1990;49:363-9.
12. Pincus T, Callahan LF. Taking mortality in rheumatoid arthritis seriously--predictive markers, socioeconomic status and comorbidity. *J Rheumatol* 1986;13:841-5.
13. Vandenbroucke JP, Hazevoet HM, Cats A. Survival and cause of death in rheumatoid arthritis: A 25-year prospective followup. *J Rheumatol* 1984;11:158-61.
14. Choy EH, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2001;344:907-16.
15. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, Fries JF, Bloch DA, Williams CA, Spitz PW, Haga M, Kleinheksel SM, Cathey MA. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37:481-94.
16. Van Doornum S, McColl G, Wicks IP. Accelerated atherosclerosis: An extraarticular feature of rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 2002;46:862-73.
17. Doran MF, Pond GR, Crowson CS, O'Fallon WM, Gabriel SE. Trends in incidence and mortality in rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, over a forty-year period. *Arthritis Rheum* 2002;46:625-31.
18. Cobb S, Anderson F, Bauer W. Length of life and cause of death in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1953;249:553-6.

19. Isomaki HA, Mutru O, Koota K. Death rate and causes of death in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1975;4:205-8.
20. Monson RR, Hall AP. Mortality among arthritics. *J Chronic Dis* 1976;29:459-67.
21. Allebeck P. Increased mortality in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1982;11:81-6.
22. Pincus T, Callahan LF, Sale WG, Brooks AL, Payne LE, Vaughn WK. Severe functional declines, work disability, and increased mortality in seventy-five rheumatoid arthritis patients studied over nine years. *Arthritis Rheum* 1984;27:864-72.
23. Symmons DP, Prior P, Scott DL, Brown R, Hawkins CF. Factors influencing mortality in rheumatoid arthritis. *J Chronic Dis* 1986;39:137-45.
24. Allebeck P, Ahlbom A, Allander E. Increased mortality among persons with rheumatoid arthritis, but where RA does not appear on death certificate. eleven-year follow-up of an epidemiological study. *Scand J Rheumatol* 1981;10:301-6.
25. Prior P, Symmons DP, Scott DL, Brown R, Hawkins CF. Cause of death in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1984;23:92-9.
26. Mutru O, Laakso M, Isomaki H, Koota K. Ten year mortality and causes of death in patients with rheumatoid arthritis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;290:1797-9.
27. Jacobsson LT, Knowler WC, Pillemer S, Hanson RL, Pettitt DJ, Nelson RG, del Puente A, McCance DR, Charles MA, Bennett PH. Rheumatoid arthritis and mortality. A longitudinal study in Pima Indians. *Arthritis Rheum* 1993;36:1045-53.

28. Myllykangas-Luosujarvi R, Aho K, Kautiainen H, Isomaki H. Cardiovascular mortality in women with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1995;22:1065-7.
29. Bhatt DL, Topol EJ. Need to test the arterial inflammation hypothesis. *Circulation* 2002;106:136-40.
30. Del Rincon I, Freeman GL, Haas RW, O'Leary DH, Escalante A. Relative contribution of cardiovascular risk factors and rheumatoid arthritis clinical manifestations to atherosclerosis. *Arthritis Rheum* 2005;52:3413-23.
31. Del Rincon I, Williams K, Stern MP, Freeman GL, O'Leary DH, Escalante A. Association between carotid atherosclerosis and markers of inflammation in rheumatoid arthritis patients and healthy subjects. *Arthritis Rheum* 2003;48:1833-40.
32. Del Rincon ID, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum* 2001;44:2737-45.
33. Escalante A, Galarza-Delgado D, Beardmore TD, Baethge BA, Esquivel-Valerio J, Marines AL, Mingrone M. Cross-cultural adaptation of a brief outcome questionnaire for spanish-speaking arthritis patients. *Arthritis Rheum* 1996;39:93-100.
34. Farragher TM, Bruce IN. Cardiovascular risk in inflammatory rheumatic diseases: Loose ends and common threads. *J Rheumatol* 2006;33:2105-7.
35. Solomon DH, Curhan GC, Rimm EB, Cannuscio CC, Karlson EW. Cardiovascular risk factors in women with and without rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:3444-9.
36. Pasceri V, Yeh ET. A tale of two diseases: Atherosclerosis and rheumatoid arthritis. *Circulation* 1999;100:2124-6.

37. Manzi S, Wasko MC. Inflammation-mediated rheumatic diseases and atherosclerosis. *Ann Rheum Dis* 2000;59:321-5.
38. Asanuma Y, Kawai S, Aoshima H, Kaburaki J, Mizushima Y. Serum lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) phenotypes in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999;42:443-7.
39. Book C, Saxne T, Jacobsson LT. Prediction of mortality in rheumatoid arthritis based on disease activity markers. *J Rheumatol* 2005;32:430-4.
40. Watson DJ, Rhodes T, Guess HA. All-cause mortality and vascular events among patients with rheumatoid arthritis, osteoarthritis, or no arthritis in the UK general practice research database. *J Rheumatol* 2003;30:1196-202.
41. Solomon DH, Goodson NJ, Katz JN, Weinblatt ME, Avorn J, Setoguchi S, Canning C, Schneeweiss S. Patterns of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1608-12.
42. Bacons PA, Kitas GD. The significance of vascular inflammation in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1994;53:621-3.
43. Bely M, Apathy A, Beke-Martos E. Cardiac changes in rheumatoid arthritis. *Acta Morphol Hung* 1992;40:149-86.
44. Wong M, Toh L, Wilson A, Rowley K, Karschimkus C, Prior D, Romas E, Clemens L, Dragicevic G, Harianto H, Wicks I, McColl G, Best J, Jenkins A. Reduced arterial elasticity in rheumatoid arthritis and the relationship to vascular disease risk factors and inflammation. *Arthritis Rheum* 2003;48:81-9.
45. Kumeda Y, Inaba M, Goto H, Nagata M, Henmi Y, Furumitsu Y, Ishimura E, Inui K, Yutani Y, Miki T, Shoji T, Nishizawa Y. Increased thickness of

the arterial intima-media detected by ultrasonography in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:1489-97.

46. Hurlimann D, Forster A, Noll G, Enseleit F, Chenevard R, Distler O, Bechir M, Spieker LE, Neidhart M, Michel BA, Gay RE, Luscher TF, Gay S, Ruschitzka F. Anti-tumor necrosis factor-alpha treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2002;106:2184-7.
47. Klocke R, Cockcroft JR, Taylor GJ, Hall IR, Blake DR. Arterial stiffness and central blood pressure, as determined by pulse wave analysis, in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:414-8.
48. Vaudo G, Marchesi S, Gerli R, Allegrucci R, Giordano A, Siepi D, Pirro M, Shoenfeld Y, Schillaci G, Mannarino E. Endothelial dysfunction in young patients with rheumatoid arthritis and low disease activity. *Ann Rheum Dis* 2004;63:31-5.
49. Kremers HM, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Prognostic importance of low body mass index in relation to cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:3450-7.
50. Wallberg-Jonsson S, Ohman ML, Dahlqvist SR. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with seropositive rheumatoid arthritis in northern sweden. *J Rheumatol* 1997;24:445-51.
51. Turesson C, McClelland RL, Christianson TJ, Matteson EL. Severe extra-articular disease manifestations are associated with an increased risk of first ever cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:70-5.
52. Goodson NJ, Wiles NJ, Lunt M, Barrett EM, Silman AJ, Symmons DP. Mortality in early inflammatory polyarthritis: Cardiovascular mortality is increased in seropositive patients. *Arthritis Rheum* 2002;46:2010-9.

53. Kullo IJ, Gau GT, Tajik AJ. Novel risk factors for atherosclerosis. *Mayo Clin Proc* 2000;75:369-80.
54. Choi HK, Hernan MA, Seeger JD, Robins JM, Wolfe F. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: A prospective study. *Lancet* 2002;359:1173-7.
55. Van Halm VP, Nurmohamed MT, Twisk JW, Dijkmans BA, Voskuyl AE. Disease-modifying antirheumatic drugs are associated with a reduced risk for cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: A case control study. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R151.
56. Jacobsson LT, Turesson C, Gulfe A, Kapetanovic MC, Petersson IF, Saxne T, Geborek P. Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:1213-8.
57. Jacobsson LT, Turesson C, Nilsson JA, Petersson IF, Lindqvist E, Saxne T, Geborek P. Treatment with TNF blockers and mortality risk in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:670-5.
58. Gonzalez-Gay MA. Glucocorticoid-related cardiovascular and cerebrovascular events in rheumatic diseases: Myth or reality? *Arthritis Rheum* 2007;57:191-2.
59. Davis JM, 3rd, Maradit Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, Ballman KV, Therneau TM, Roger VL, Gabriel SE. Glucocorticoids and cardiovascular events in rheumatoid arthritis: A population-based cohort study. *Arthritis Rheum* 2007;56:820-30.
60. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.

61. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European concerted action on thrombosis and disabilities angina pectoris study group. *Lancet* 1997;349:462-6.
62. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002;347:1557-65.
63. Goodson NJ, Symmons DP, Scott DG, Bunn D, Lunt M, Silman AJ. Baseline levels of C-reactive protein and prediction of death from cardiovascular disease in patients with inflammatory polyarthritis: A ten-year followup study of a primary care-based inception cohort. *Arthritis Rheum* 2005;52:2293-9.
64. Sihvonen S, Korpela M, Mustila A, Mustonen J. The predictive value of rheumatoid factor isotypes, anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, and antineutrophil cytoplasmic antibodies for mortality in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:2089-94.
65. Khoury Z, Schwartz R, Gottlieb S, Chenzbraun A, Stern S, Keren A. Relation of coronary artery disease to atherosclerotic disease in the aorta, carotid, and femoral arteries evaluated by ultrasound. *Am J Cardiol* 1997;80:1429-33.
66. Salonen R, Salonen JT. Progression of carotid atherosclerosis and its determinants: A population-based ultrasonography study. *Atherosclerosis* 1990;81:33-40.
67. Kawamori R, Yamasaki Y, Matsushima H, Nishizawa H, Nao K, Hougaku H, Maeda H, Handa N, Matsumoto M, Kamada T. Prevalence of carotid atherosclerosis in diabetic patients. ultrasound high-resolution B-mode imaging on carotid arteries. *Diabetes Care* 1992;15:1290-4.
68. Yamasaki Y, Kawamori R, Matsushima H, Nishizawa H, Kodama M, Kajimoto Y, Morishima T, Kamada T. Atherosclerosis in carotid artery of young IDDM patients monitored by ultrasound high-resolution B-mode imaging. *Diabetes* 1994;43:634-9.

69. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK, Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. cardiovascular health study collaborative research group. *N Engl J Med* 1999;340:14-22.
70. Park YB, Ahn CW, Choi HK, Lee SH, In BH, Lee HC, Nam CM, Lee SK. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: Morphologic evidence obtained by carotid ultrasound. *Arthritis Rheum* 2002;46:1714-9.
71. Liuzzo G, Goronzy JJ, Yang H, Kopecky SL, Holmes DR, Frye RL, Weyand CM. Monoclonal T-cell proliferation and plaque instability in acute coronary syndromes. *Circulation* 2000;101:2883-8.
72. Roman MJ, Moeller E, Davis A, Paget SA, Crow MK, Lockshin MD, Sammaritano L, Devereux RB, Schwartz JE, Levine DM, Salmon JE. Preclinical carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2006;144:249-56.
73. Masi AT, Maldonado-Cocco JA, Kaplan SB, Feigenbaum SL, Chandler RW. Prospective study of the early course of rheumatoid arthritis in young adults: Comparison of patients with and without rheumatoid factor positivity at entry and identification of variables correlating with outcome. *Semin Arthritis Rheum* 1976;4:299-326.
74. Ball J, Bloch KJ, Burch TA, Kellgren JH, Lawrence JS, Tsigalidou V. Comparative studies of serologic tests for rheumatoid disease. II. A comparison of the bentonite flocculation test and the sensitized sheep cell agglutination test. *Arthritis Rheum* 1962;5:61-9.
75. Sharp JT, Calkins E, Cohen AS, Schubart AF, Calabro JJ. Observations on the clinical, chemical, and serological manifestations of rheumatoid arthritis, based on the course of 154 cases. *Medicine (Baltimore)* 1964;43:41-58.
76. Older SA. The extraarticular manifestations of Rheumatoid Arthritis. Fischbach M. *Rheumatoid Arthritis*. 1st Ed. New York, N.Y. EUSA. Churchill Livingstone;1991:41-97.

77. Harris ED. Clinical Features of Rheumatoid Arthritis. Harris ED at el. Kelly's Textbook of Rheumatology. 7th Ed. Philadelphia, PA, USA. Elsevier Saunders; 2005:1042-1078.
78. Sokoloff L. The pathophysiology of peripheral blood vessels in collagen diseases. Baltimore, Williams and Wilkins, USA: In the peripheral blood vessels, Orbison JL, Smith De (eds).; 1963. ID: 79.
79. Mellbye OJ, Forre O, Mollnes TE, Kvarnes L. Immunopathology of subcutaneous rheumatoid nodules. *Ann Rheum Dis* 1991;50:909-12.
80. Wikaningrum R, Highton J, Parker A, Coleman M, Hessian PA, Roberts-Thompson PJ, Ahern MJ, Smith MD. Pathogenic mechanisms in the rheumatoid nodule: Comparison of proinflammatory cytokine production and cell adhesion molecule expression in rheumatoid nodules and synovial membranes from the same patient. *Arthritis Rheum* 1998;41:1783-97.
81. Gorman JD, David-Vaudey E, Pai M, Lum RF, Criswell LA. Particular HLA-DRB1 shared epitope genotypes are strongly associated with rheumatoid vasculitis. *Arthritis Rheum* 2004;50:3476-84.
82. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Occurrence of extraarticular disease manifestations is associated with excess mortality in a community based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002;29:62-7.
83. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: Incidence trends and risk factors over 46 years. *Ann Rheum Dis* 2003;62:722-7.
84. Peltomaa R, Paimela L, Kautiainen H, Leirisalo-Repo M. Mortality in patients with rheumatoid arthritis treated actively from the time of diagnosis. *Ann Rheum Dis* 2002;61:889-94.
85. Chehata JC, Hassell AB, Clarke SA, Matthey DL, Jones MA, Jones PW, Dawes PT. Mortality in rheumatoid arthritis: Relationship to single and composite measures of disease activity. *Rheumatology (Oxford)*

2001;40:447-52.

86. Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, Ballman KV, Roger VL, Jacobsen SJ, Gabriel SE. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: A population-based cohort study. *Arthritis Rheum* 2005;52:402-11.
87. Pinals RS, Masi AT, Larsen RA. Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1981;24:1308-15.
88. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Desvarieux M, Ebrahim S, Fatar M, Hernandez Hernandez R, Kownator S, Prati P, Rundek T, Taylor A, Bornstein N, Csiba L, Vicaute E, Woo KS, Zannad F, Advisory Board of the 3rd Watching the Risk Symposium 2004, 13th European Stroke Conference. Mannheim intima-media thickness consensus. *Cerebrovasc Dis* 2004;18:346-9.
89. Meijer R, Grobee DE, Bots ML. Mannheim consensus on carotid intima-media thickness: Opposite and complementary points of view. *Cerebrovasc Dis* 2006;21:415-6.
90. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, Csiba L, Desvarieux M, Ebrahim S, Fatar M, Hernandez Hernandez R, Jaff M, Kownator S, Prati P, Rundek T, Sitzer M, Schminke U, Tardif JC, Taylor A, Vicaute E, Woo KS, Zannad F, Zureik M. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis* 2007;23:75-80.
91. Haffner SM, Hazuda HP, Mitchell BD, Patterson JK, Stern MP. Increased incidence of type II diabetes mellitus in mexican americans. *Diabetes Care* 1991;14:102-8.

APENDICE A

TABLAS

Tabla 1. Criterios de clasificación de artritis reumatoide (1987)

CRITERIO	DEFINICION
Rigidez matutina	Rigidez matutina en y alrededor de las articulaciones que dura al menos una hora antes de una mejoría máxima
Artritis de tres o más áreas articulares	Al menos 3 áreas articulares son simultáneamente inflamadas o con derrame articular (no es válido el sobrecrecimiento óseo solo) observado por un médico (las 14 posibles áreas articulares son [derechas o izquierdas] IFP, MCF, muñecas, codos, rodillas, tobillos y MTF)
Artritis de manos	Al menos un área articular inflamada, como arriba, en muñecas, MCF o IFP.
Artritis simétrica	Afección simultánea de las mismas áreas articulares (como en el criterio 2) en ambos lados del cuerpo (afección bilateral de IFP, MCF, o MTP es aceptable sin absoluta simetría)
Nódulos reumatoides	Nódulos subcutáneos sobre prominencias óseas o superficies extensoras, o en regiones yuxtaarticulares, observados por un médico
Factor reumatoide positivo	Demostración de cantidades anormales de "Factor reumatoide" sérico por cualquier método que ha sido positivo en menos de 5% de sujetos controles normales
Câmbios radiográficos	Cambios típicos de AR en radiografías AP de manos y muñecas, los cuales deben incluir erosiones óseas o descalcificación ósea localizada o más marcada adyacente a las articulaciones involucradas.

Los criterios 1 a 4 deben estar presentes por al menos 6 semanas.

Tabla 2. Parámetros de clasificación Americana y Europea, para la medición del engrosamiento de la íntima media carotídea

<i>Clasificación</i>	<i><u>Sistema Americano</u></i>	<i><u>Sistema Europeo</u></i>
Normal (cm*)	0.00 – 0.10	0.00 – 0.08
Hiperplasia (cm)	0.11 – 0.13	0.09 – 0.12
Placa (cm)	≥0.14	≥ 0.13

Tabla 3. Características de los pacientes con Artritis Reumatoide en el estudio

<i>Característica</i>	<i>Valor</i>
No. de pacientes	124
% de hombres	10.5%
% de mujeres	89.5%
Edad (años) (intervalo)	55.5 (31-88)
Tiempo de Evolución de AR (promedio)	12.4 años
Deformidades en manos	44%
Enfermedad activa	35%
Nódulos reumatoides	50%
Factor Reumatoide positivo	74%
AntiCCP positivo	72%
Diabetes Mellitus	13%
Hipertensión Arterial	29%
Dislipidemia	15%
IMC (Kg./m2)	27.8
Circunferencia de Cintura (cm)	88.4
Tabaquismo	39%
EIM* (cm.)	0.07654 (0.04 - 0.17)
Porcentaje de pacientes con placa	57%

*** Promedio (intervalo)**

Tabla 4. Características demográficas reflejadas en un análisis univariado de variables independientes vs. la presencia de placa carotídea.

<i>Característica</i>	<i>Placa carotídea Presente n=70</i>	<i>Placa carotídea Ausente n=54</i>	<i>P</i>
Edad (años)	62 (DS* 10.7)	47 (DS 11)	< 0.001**
Mujeres, no (%)	62 (89)	49 (91)	NS

*Desviación Estándar
** T de Student

Tabla 5. Características de la AR reflejadas en un análisis univariado de variables independientes vs. la presencia de placa carotídea. Parámetros clínicos.

<i>Característica</i>	<i>Placa carotídea <u>presente</u> n=70</i>	<i>Placa carotídea ausente n=54</i>	<i>P</i>
Articulaciones dolorosas, No (mediana)	11.8 (6)	13.9 (5.5)	NS
Articulaciones inflamadas, No (mediana)	12 (5.5)	10.9 (5)	NS
Deformidad articular, No (%)	34 (49)	20 (37)	NS
Rigidez matutina, No (%)	34 (49)	32 (59)	NS
Duración de la enfermedad, años	13.4 (DS10.7)	11 (DS 8.2)	NS
Nódulos subcutáneos, No (%)	33 (47)	29 (54)	0.471*

* χ^2

Tabla 6. Características de la AR reflejadas en un análisis univariado de variables independientes vs. la presencia de placa carotídea. Parámetros de laboratorio.

<i>Característica</i>	<i>Placa carotídea presente n=70</i>	<i>Placa carotídea ausente n=54</i>	P
VSG (mm/hora)	26.4 (DS 10.7)	23.5 (DS 11)	NS
PCR (mg/dL)	0.41 (DS 1.25)	0.36 (DS 0.68)	NS
FR positivo, no (%)	53 (76)	39 (72)	NS
Anticuerpos CCP (título)	52.6 (DS 30.1)	65.7 (DS 37.6)	NS
NS: No significativa			

Tabla 7. Factores de riesgo cardiovascular reflejados en un análisis univariado de variables independientes vs. la presencia de placa carotídea

<i>Variable</i>	<i>Placa carotídea presente n=70</i>	<i>Placa carotídea ausente n=54</i>	<i>P</i>
Diabetes mellitus, no (%)	9 (13)	7 (13)	NS
Hipertensión, no(%)	28 (40)	8(15)	0.002***
Presión sanguínea sistólica, mmHg	128.5 (DS 16.7)	120.2 (DS 12.5)	0.011
Presión sanguínea diastólica, mmHg	80.4 (DS 9.4)	77.6 (DS 7.8)	NS
Hipercolesterolemia, no (%)	29 (41)	19 (35)	NS
Tabaquismo, no (%)	28 (40)	21 (39)	NS
IMC*, Kg./m2	27.9 (DS 4.8)	27.7 (DS 4.8)	NS
Circunferencia abdominal, (cm)	90.7 (DS 13)	85.2 (DS 15.5)	0.017***
EIM**(mm)	0.08564 (DS 0.02041)	0.06453 (DS0.01278)	<0.001***

* Índice de Masa Corporal

** Engrosamiento Íntima Media

*** T de Student

Tabla 8. Características demográficas. Análisis univariado de variables independientes vs. el engrosamiento de íntima media carotídea clasificado por terciles.

<i>Característica</i>	EIM* 1er tercil	EIM 2º tercil	EIM 3er tercil	P
	n=39	n=43	n=42	
<i>Edad, años</i>	45.4 (DS 8.8)	55.6 (DS 12.9)	64.8 (DS 9.3)	< 0.001**
Mujeres, no (%)	37 (95)	36 (84)	38(90)	NS

*Engrosamiento Íntima Media

** T de Student

Tabla 9. Características clínicas de la artritis reumatoide. Análisis univariado vs. engrosamiento de la íntima media clasificado por terciles

<i>Característica</i>	EIM 1er tercil n=39	EIM 2o tercil N= 43	EIM 3er tercil N=42	P
Duración enfermedad, años	10.8 (DS 7.9)	10.9 (DS 7.2)	15.2 (DS 12.6)	NS
<i>Nódulos reumatoides, no (%)</i>	21 (54)	19 (44)	23 (55)	0.420*
Articulaciones dolorosas, no (mediana)	12.5 (5)	13 (5)	12.7 (6)	NS
Articulaciones inflamadas, no (mediana)	9.2 (5)	12.1 (4)	13 (6)	NS
Deformidad articular, no (%)	15(38)	19 (44)	20 (48)	NS
Rigidez matutina, no (%)	24 (62)	22 (51)	20 (48)	NS
* χ^2				

Tabla 10. Parámetros de laboratorio de la artritis reumatoide. Análisis univariado vs. engrosamiento de la íntima media clasificado por terciles

<i>Variable</i>	EIM* 1er tercil n=39	EIM 2o tercil N= 43	EIM 3er tercil N=42	
VSG, mm/hora	22.9 (DS 10.5)	25.7 (DS 11.3)	26.6 (DS 10.9)	NS
PCR, mg/dL	0.89 (DS 1.58)	0.16 (DS 0.23)	0.14 (DS 0.29)	NS
FR positivo, no (%)	29 (74)	35 (81)	28 (66)	NS
Anticuerpos CCP, título	63.6 (DS 38.3)	52.3 (DS 36.9)	61 (DS 40.7)	NS

*Engrosamiento Íntima Media

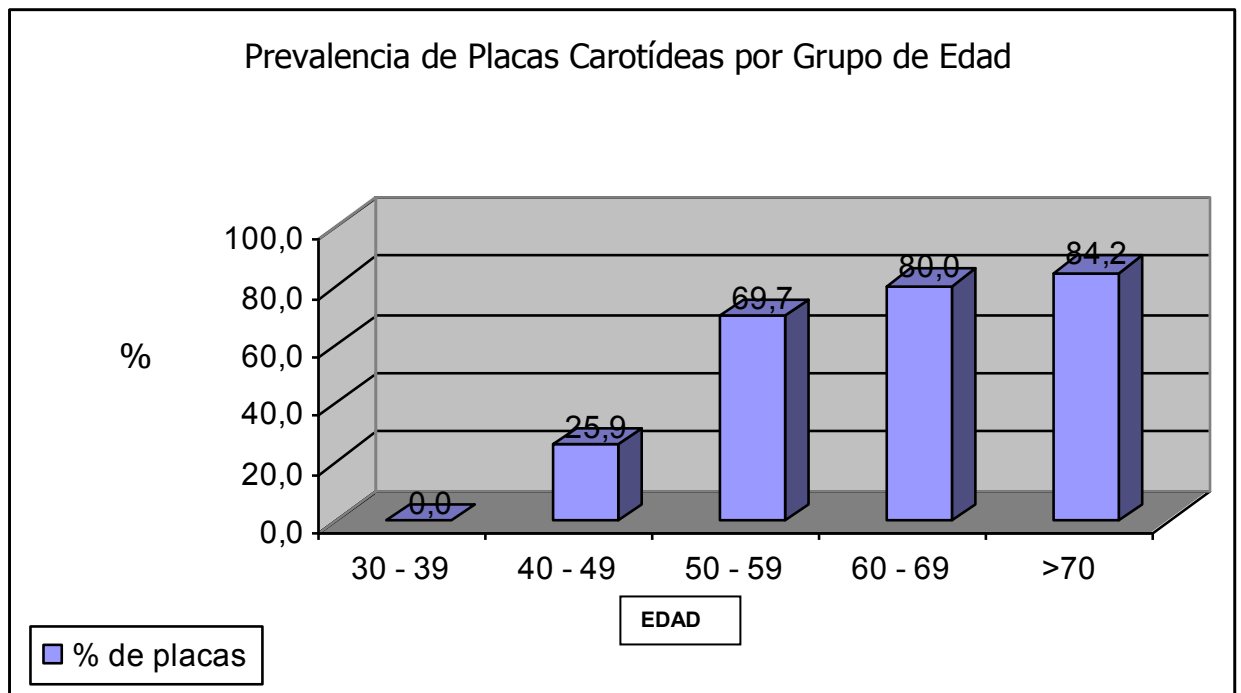
Tabla 11. Riesgo cardiovascular. Análisis univariado de factores de riesgo cardiovascular vs. EIM clasificado por terciles

Parámetro	EIM 1er tercil n= 39	EIM 2o tercil N=43	EIM 3er tercil n=42	p
Diabetes mellitus, no (%)	2 (5)	7 (16)	7 (17)	NS
Hipertensión Arterial Sistémica, no (%)	5 (13)	12 (28)	19 (45)	0.006 ¹
Presión sanguínea sistólica, mmHg	120.1 (DS 12.2)	121.3 (DS 12.7)	133.2 (DS 17.8)	< 0.001 ²
Presión sanguínea diastólica, mmHg***	77.6 (DS 9.2)	77.5 (DS 8.5)	82.3 (DS 8.1)	0.016
Hipercolesterolemia, no (%)	18 (46)	13 (30)	17 (40)	NS
Tabaquismo, no (%)	14 (36)	17 (40)	18 (43)	NS
IMC, Kg./m ²	27 (DS 4)	28.4 (DS 5.3)	27.9 (DS 5)	NS
Circunferencia abdominal, cm	83.1 (DS 12.7)	89.7 (DS 15.3)	92.1 (DS 13.5)	0.015 ²
EIM*, cm	0.05551 (DS 0.00559)	0.07302 (DS 0.00547)	0.0994 (DS 0.01465)	
Placas, no (%)	11 (28)	22 (51)	37 (88)	< 0.001 ³
*Engrosamiento Íntima Media	1. Exacta de Fisher			
**Índice de Masa Corporal	2. T de Student			
***Milímetros de Mercurio	3. X ²			

APENDICE B

GRÁFICAS

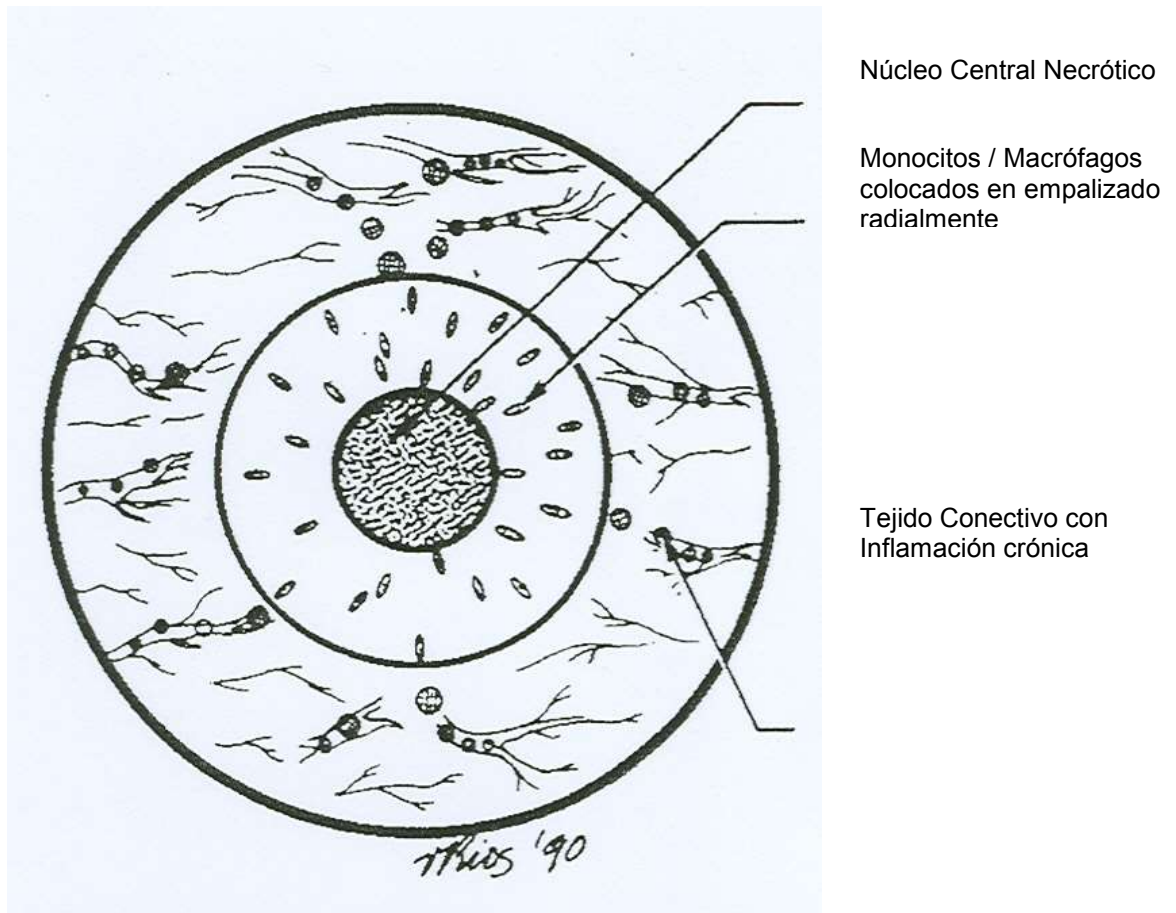
Gráfica 1. Prevalencia de placas carotídeas por grupo de edad



APENDICE C

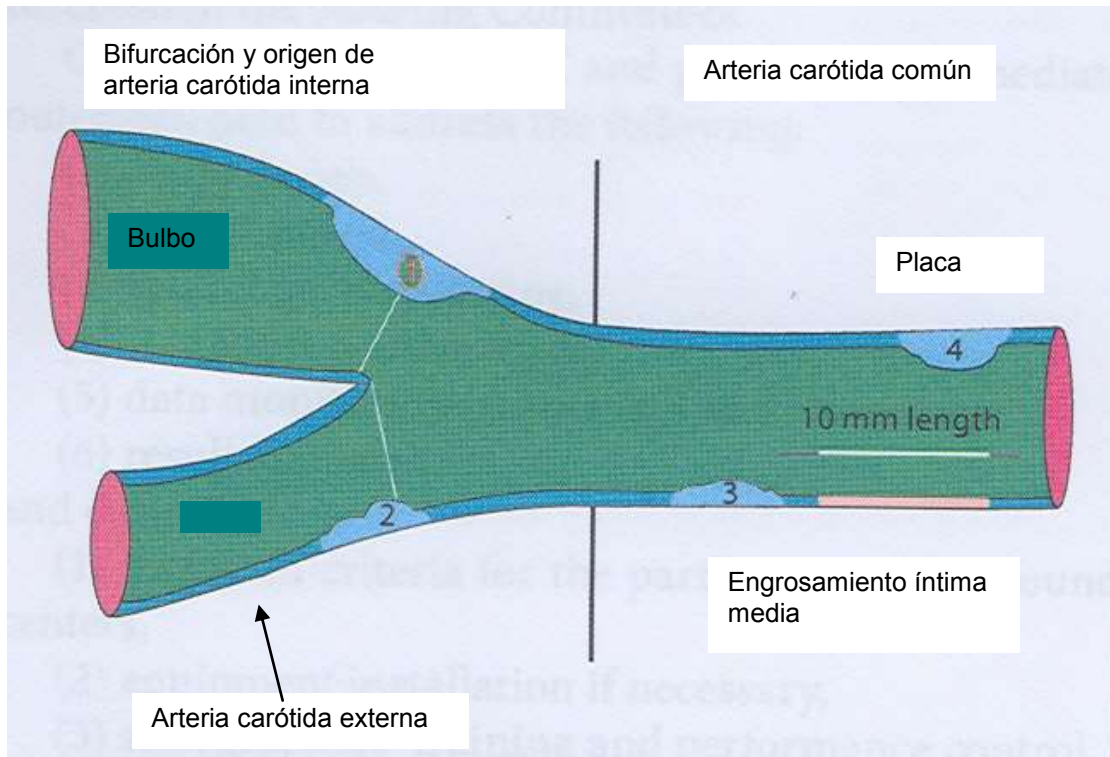
FIGURAS

Figura 1. Nódulo Reumatoide (Diagrama esquemático de las características histológicas de un nódulo reumatoide)



Tomado de referencia 76

Figura 2. Dibujo representativo del árbol carotídeo, con medición del EIM y placa de acuerdo al Consenso de Mannheim



Adaptado de referencia 90

APENDICE D

CONSENTIMIENTO INFORMADO



Sección 1.01 UANL

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

Sección 1.01

FORMATO DE CONSENTIMIENTO

PROTOCOLO No:

ASOCIACIÓN ENTRE ATEROESCLEROSIS CAROTÍDEA Y NÓDULOS REUMATOIDES EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE

Nombre del Voluntario

Firma del Voluntario

Fecha

Firma de la persona que conduce
la revisión del consentimiento

Fecha

Artículo II. Nombre y firma de Testigo 1

Fecha

Artículo III. Dirección

Parentesco

Artículo IV. Nombre y firma de Testigo 2

Fecha

Artículo V. Dirección

Parentesco

Artículo VI. Recibí copia de este consentimiento

Artículo VII.
Firma y fecha.

SERVICIO DE REUMATOLOGIA
Gonzalitos 235 Nte. Col. Mitras Centro,
Monterrey N. L. México. C.P. 64020
Tel. 8348-2015 8348-2065 Fax.8348-4668

RESUMEN AUTOBIOGRAFICO

Dr. Dionicio Angel Galarza Delgado

Candidato para el Grado de

Doctor en Medicina

**Tesis: ASOCIACIÓN ENTRE ATEROESCLEROSIS CAROTÍDEA Y
NÓDULOS REUMATOIDES EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE**

Campo de Estudio: Ciencias de la Salud

Biografía:

Datos Personales: Nacido en Monterrey, Nuevo León el 1º de octubre de 1957.

Educación: Egresado de la Universidad Autónoma de Nuevo León

Médico Cirujano y Partero el 24 de junio de 1981.

Especialidad de Medicina Interna el 31 de julio de 1985, Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, U.A.N.L.

Especialidad de Reumatología el 31 de julio de 1987, Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, U.A.N.L.

Fellowship in Clinical Immunology el 31 de julio de 1988, Universidad de Texas en San Antonio.

Experiencia Profesional: Profesor Titular “A” de Tiempo exclusivo de la Universidad Autónoma de Nuevo León desde 1988.

CÉDULA PROFESIONAL: 752393.

CÉDULA PROFESIONAL DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA:

AEIE-13231.

CÉDULA PROFESIONAL DE ESPECIALISTA EN REUMATOLOGÍA:

AEIE-13227

Membresías:

- a. Asociación de Medicina Interna de Nuevo León desde 1993.
- b. Colegio de Médicos Cirujanos de Nuevo León desde 1995.
- c. Colegio Mexicano de Reumatología desde 1990.
- d. Capítulo Noreste del Colegio Mexicano de Reumatología desde 1990.
- e. American College of Rheumatology desde 1995.
- f. Colegio de Medicina Interna de México desde 1993.
- g. American College of Physicians desde 1998.

Artículos publicados: 28

Otras distinciones:

Presidente de la Asociación de Medicina Interna de Nuevo León 1995.

Presidente del Colegio de Medicina Interna de México 1997-1998.

Presidente del Colegio de Médicos Cirujanos del Estado de Nuevo León 1999 – 2001.

Presidente de la Sociedad Mexicana de Reumatología Capítulo Noreste 2001-2002.

Presidente del Consejo Mexicano de Medicina Interna 2006 – 2009.

Reconocimiento por la Subsecretaría de Educación Superior e Investigación Científica (SESIC) de la Secretaría de Educación Pública en el Programa de Mejoramiento al Profesorado (PROMEP).

CERTIFICACIONES:

Certificación por el Consejo Mexicano de Medicina Interna en 1986.

Recertificación por el Consejo Mexicano de Medicina Interna 1993, 2000, 2005.

Certificación por el Consejo Mexicano de Reumatología 1988.

Recertificación por el Consejo Mexicano de Reumatología 1997, 2002, 2007.